

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Bucofacial)



TESIS DOCTORAL

**Evaluación científica de los productos de higiene oral en las
enfermedades periodontales**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Marta Escribano Bermejo

Director

David Herrera González

Madrid, 2016



DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA III
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS PRODUCTOS DE HIGIENE ORAL EN LAS ENFERMEDADES PERIODONTALES

Marta Escribano Bermejo
TESIS DOCTORAL

Dirigida por:
Prof. Dr. D. David Herrera González

Octubre 2015

***A mis padres,
Esperanza y José Ramón.***

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer su apoyo y ayuda a todas las personas que, directa o indirectamente, han participado en este trabajo.

En primer lugar, quisiera agradecer al Prof. Dr. D. David Herrera, director de la presente tesis, la confianza que depositó en mi para realizar este trabajo. Sin su comprensión, su apoyo y su perseverancia durante todo este tiempo, nada de lo que a continuación presento y defendiendo hubiera tenido lugar. Ha sido y es para mí todo un ejemplo de lo trabajador y valiente que debe ser un maestro.

También quiero agradecer al Prof. Dr. D. Mariano Sanz, por ser modelo de trabajo para mi durante los años que cursé el Master de Periodoncia de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) que dirige. Sin él, y sin su esfuerzo y trabajo diario, la Periodoncia en España no sería lo que es hoy, y yo no hubiera formado parte de esta gran familia de grandes profesionales y enormes personas.

Quisiera agradecer también a todos los profesores y profesoras que han contribuido a mi formación en Periodoncia durante estos años:

Prof. Ion Zabalegui, por su generosidad inmensa compartiendo sus conocimientos. Por enseñarme que la vida es “como una cadena de favores” y que el conocimiento solo es útil y da fruto si se comparte. Por su amable e inagotable hospitalidad cada vez que he visitado su ciudad y su centro de trabajo.

Profa. Eva Rosa, por ser ejemplo para mi de trabajo, tesón y entusiasmo por la profesión y el cuidado de los pacientes. Gracias por su confianza y cariño tanto en los años de formación en la UCM, como en los posteriores como profesional clínica.

Prof. Juan Blanco, porque me enseñó que las decisiones clínicas se toman con rigor científico, y porque me dio la oportunidad de llevar mis conocimientos profesionales a lugares remotos del planeta dónde jamás soñé poder estar.

Profa. Bettina Alonso, por su cariño y sus ánimos con éste y otros proyectos relacionados con el cuidado de las personas y de su salud. Por sus consejos siempre sabios, que hacen que todo este esfuerzo merezca la pena.

Quiero agradecer también a todos los profesores y compañeros que han colaborado directamente en las publicaciones científicas de las que consta este trabajo, en especial a:

Prof. Jorge Serrano y Profa. Silvia Roldán, sin los que el mundo de las revisiones sistemáticas hubiera sido mucho más duro y oscuro. Por su trabajo tan brillante y generoso, por sus ánimos y por su comprensión.

Profa. Conchita Martín y Profa. Elena Figuro, dos figuras “estadísticas” de primer nivel, siempre cariñosas y pacientes con mi limitada capacidad para entender sus análisis. He sido inmensamente afortunada al contar con su ayuda en dos de las tres publicaciones que comprenden esta tesis.

Además quiero agradecer a todas las personas que me han acompañado en estos años de formación y crecimiento, y quiero hacer mención especial:

A Paula y María. Porque hemos sido uña y carne durante y después del Máster de Periodoncia. Porque son trabajadoras y brillantes como pocas. Porque siempre han tenido energía suficiente para darme ánimos para acabar este trabajo. Porque son mis compañeras de vida.

A mis amigos del alma, Lucas, Silvia, Germán, Juan, Ana, Nicola, Simone y Nacho. Lo mejor de los años de máster ha sido conocer gente como ellos.

A todas las grandes profesionales del Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Odontología de la UCM, en especial Itziar González y Ana O'Connor, por su cariño y sus ánimos desde mucho antes de ser admitida en el Máster de Periodoncia. Porque me hicieron siempre sentir como en casa.

A Tomás, Ángeles y Pedro, siempre con una sonrisa cariñosa que me animaba a seguir trabajando durante los años de máster, y que ahora se convierte en lugar común cada vez que vuelvo a la Facultad de Odontología.

Esta tesis, en especial, está dedicada mi familia. A ellos es a los que les tengo que agradecer todo lo que soy, y el lugar que ocupo.

A mis padres, Esperanza y José Ramón, porque siempre me han dejado libertad para elegir mi camino y me han apoyado en mis decisiones. Ellos me han enseñado que se puede siempre un poco más, y que todo proyecto es pequeño si se trabaja con ilusión. Son un ejemplo constante para mí de superación, valentía profesional y valía personal. Gracias, de corazón.

A mi hermana, Beatriz, porque no entiendo la vida sin ella. Porque es inmensamente inspirador ver en la persona y en la profesional que se ha convertido. Y porque me recuerda lo importante que son las personas, y lo fundamental que es cuidar de los demás.

A mis tíos, Paulina, Pablo, Ceci, Seve, M^a José, Juanjo, Maripina y Juan Pedro. A mis primos, Cristina, Javier, Sofía e Irene. A mis abuelos, Matu, Pedro, Polo y Juanjo. A Ricardo. A todos ellos, por apoyarme siempre personal y profesionalmente. Por su cariño sincero y su inmensa paciencia conmigo y mis mil ocupaciones. Porque juntos somos un gran equipo.

A la vida por seguir dejándome disfrutar de todos ellos.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. Prefacio	11
IIa. Resumen	13
IIb. Abstract	15
III. Introducción	19
1. Enfermedades periodontales: conceptos y etiología	
2. Importancia de la gingivitis y la periodontitis: epidemiología y morbilidad	
3. Prevención de gingivitis y periodontitis: importancia del control del biofilm supragingival	
4. Uso de antisépticos para el control del biofilm supragingival y de la inflamación gingival	
IV. Justificación	31
V. Hipótesis	33
VI. Objetivos	35
VII. Material y métodos. Resultados	37

Artículo 1: Serrano J, Escribano M, Roldán S, Martín C, Herrera D. *Efficacy of adjunctive antiplaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology* 2015; 42 (suplemento 16): S106-38.

Artículo 2: Escribano M, Figuero E, Martín C, Tobías A, Serrano J, Roldán S, Herrera D. *Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: a systematic review and network meta-analyses of plaque index. Journal of Clinical Periodontology* 2016 (enviado para publicación).

Artículo 3: Escribano M, Herrera D, Morante S, Teughels W, Quirynen M, Sanz M. *Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouthrinse in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: a randomized clinical trial. Journal of Clinical Periodontology* 2010; 37: 266–275.

VIII. Discusión	123
IX. Conclusiones	145
X. Referencias	147

I. PREFACIO

La presente tesis doctoral está basada en los tres siguientes artículos:

Artículo 1. *Serrano J, Escribano M, Roldán S, Martín C, Herrera D. Efficacy of adjunctive antiplaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology 2015; 42 (suplemento 16): S106-38.*

Artículo 2. *Escribano M, Figuero E, Martín C, Tobías A, Serrano J, Roldán S, Herrera D. Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: a systematic review and network meta-analyses of plaque index. Journal of Clinical Periodontology 2016; (enviado para publicación).*

Artículo 3. *Escribano M, Herrera D, Morante S, Teughels W, Quirynen M, Sanz M. Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouthrinse in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: a randomized clinical trial. Journal of Clinical Periodontology 2010; 37: 266–275.*

Ila. RESUMEN

Antecedentes. El objetivo del uso de los productos de higiene oral con antisépticos es el de conseguir un adecuado control del biofilm supragingival que minimice el riesgo de aparición de gingivitis, de forma primaria, y de periodontitis, de manera secundaria.

Objetivos. Los objetivos de la presente serie de publicaciones son evaluar, a través de una revisión sistemática, la eficacia de los productos de higiene oral con antisépticos en el manejo de la gingivitis (*Estudio 1*) y evidenciar qué productos son más útiles en el control de placa a través del meta-análisis en red (*Estudio 2*). Asimismo, se pretende evaluar la eficacia clínica y microbiológica de un colutorio de clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio (CPC) a baja dosis, en una población específica como son los pacientes en mantenimiento periodontal con mal control de placa (*Estudio 3*).

Material y Métodos. Resultados.

Estudio 1. Para el primer objetivo se analizaron, a través de una revisión sistemática con meta-análisis, los ensayos clínicos controlados aleatorizados publicados hasta 2014, de más de 6 meses de duración. Se incluyeron 87 artículos que incluían 133 comparativas. El efecto adicional de los productos evaluados fue estadísticamente significativo para el índice gingival de Löe y Silness (46 comparaciones, diferencia de medias ponderadas [WMD] -0,217), para el índice gingival modificado (n=23, -0,415), para el índice de severidad de gingivitis (N=26, -14,939%) o para el índice de sangrado (n=23, -7,626%), con unos niveles de heterogeneidad significativos. En cuanto a los niveles de placa, se encontró un beneficio adicional para el índice de Turesky (66 estudios, WMD -0,475), para el índice de Silness y Löe (n=26, -0,109) y para el índice de severidad de placa (n=12, -23,4%), con una heterogeneidad significativa igualmente para estos índices.

Estudio 2. Partiendo de la revisión sistemática del estudio 1, se incluyeron 82 artículos, 48 que analizaban antisépticos formulados en dentífricos, 32 que analizaban colutorios y dos que analizaban ambas formulaciones. Para el meta-análisis en red se incluyeron

50 artículos, que indicaban que, en el caso de los dentífricos, triclosán-copolímero y clorhexidina eran los antisépticos que mostraron mayor eficacia en la reducción de los niveles de placa, con diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon con el fluoruro de estaño. En el caso de los antisépticos formulados en colutorios, aceites esenciales y clorhexidina demostraron ser los que más reducían el índice de placa, con diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon con delmopinol, alexidina y cloruro de cetilpiridinio.

Estudio 3. En un ensayo clínico controlado aleatorizado se evaluó el efecto de un colutorio con clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio sobre los niveles de placa y de gingivitis en una población específica, como son los pacientes en mantenimiento periodontal con mal control de placa. Se analizó una población de 47 pacientes que debían utilizar el colutorio entregado dos veces al día después del cepillado. Se encontraron diferencias significativas entre los niveles de placa y de sangrado al sondaje, entre los grupos test y control, así como en variables microbiológicas, como la carga total de las bacterias en saliva o de algunas especies en concreto como *Fusobacterium nucleatum* o *Prevotella intermedia*.

Conclusiones. Tras el análisis de los tres estudios, puede concluirse que los productos de higiene oral con antisépticos mejoran de manera estadísticamente significativa los resultados obtenidos con el empleo de procedimientos exclusivamente mecánicos para el control de placa supragingival y de la gingivitis y, por tanto para la prevención primaria de la gingivitis, y primaria y secundaria de la periodontitis.

PALABRAS CLAVE: gingivitis, antisépticos, biofilm supragingival, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado, clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio.

IIb. ABSTRACT

Scientific evaluation of oral hygiene products in periodontal diseases.

Background. Gingivitis and periodontitis are highly prevalent diseases, and their prevention depends on supragingival biofilm control. Physical disruption and elimination of dental biofilm can be effectively accomplished with the use of mechanical devices (manual or powered toothbrushes, interdental brushes, dental floss, etc.). However, mechanical biofilm removal has several limitations, including: limited time of usage, limited use of interdental cleaning, tendency to return to baseline plaque levels in patients instructed in oral hygiene procedures, lack of mechanical control of other oral biofilms different from dental plaque, etc. As mechanical biofilm removal is not always as good as desire, chemical oral hygiene products have been developed and marketed to improve the efficacy of self-performed biofilm control. Prevention of periodontal diseases is based on supragingival biofilm control, by means of mechanical and/or chemical oral hygiene products, that are able to limit gingivitis onset. Prevention of periodontitis assumes that a healthy periodontium (without gingivitis) will not develop periodontitis.

The adjunctive use of chemical plaque control may be required in those subjects who are not able to effectively remove supragingival biofilms by the sole use of mechanical procedures which, in addition, reduce the amount of biofilm and disrupt its structure.

The use of chemical agents (especially antiseptics) to control plaque and gingivitis levels has been widely evaluated. The efficacy of different formulations has been reported in several systematic reviews. However, none of the available systematic reviews have analysed a wide variety of agents. Most of them just focused on one specific agent or a limited group of agents.

Moreover, new oral hygiene products are being marketed, and changes in their formulation may have an impact in their clinical and microbiological activity. A new mouthrinse formulation containing 0.05% chlorhexidine and 0.05% cetyl-pyridinium chloride was proposed to improve plaque and gingival indices. No clinical trials were previously designed to evaluate the efficacy of this new oral hygiene product in

periodontal patients following a supportive periodontal program with inadequate mechanical plaque control.

Objectives. The aims of the present series of papers were to evaluate, through a systematic review, the efficacy of anti-plaque chemical formulations for managing gingivitis (*paper 1*) and to compare, by means of a network meta-analysis (NMA), the efficacy of these products in reducing plaque index (*paper 2*). Moreover, clinical and microbiological efficacy of a 0.05% chlorhexidine and 0.05% cetylpyridinium chloride mouth rinse was assessed in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care (SPT) program (*paper 3*).

Material and Methods. Results.

Paper 1. A protocol was designed according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis) statement, including inclusion and exclusion criteria, to identify randomised clinical trials (RCTs) assessing gingival and/or bleeding indices. The systematic review was designed to answer the following focused question: in humans with gingivitis (*Patients*), what is the efficacy of chemical plaque control formulations used adjunctively to mechanical oral hygiene measures, with or without previous professional prophylaxis (*Intervention*), as compared to subjects using a negative control adjunctive to mechanical oral hygiene (*Comparison*), in terms of changes, with a minimum follow up of 6 months, in gingivitis or bleeding indices, with plaque levels as secondary outcome variable (*Outcome*).

Electronic and hand-searches identified relevant papers, which were screened and evaluated for inclusion. Full-papers were retrieved and relevant information was extracted (including plaque indices), including quality and risk of bias. Mean treatment effects were calculated to obtain weighted mean differences (WMD) and 95% confidence intervals.

After the process of screening and selection, 87 articles with 133 comparisons, were included in the review. The additional effects of the tested products were statistically significant in terms of Löe & Silness gingival index (n=46 comparisons, WMD -0.217),

modified gingival index (n=23, -0.415), gingivitis severity index (n=26, -14.939%) or bleeding index (n=23, -7.626%), with significant heterogeneity. For plaque, additional effects were found for Turesky (n=66 studies, WMD -0.475), Silness & Loe (n=26, -0.109), and plaque severity (n=12, -23.4%) indices, with significant heterogeneity.

Paper 2. Based on the papers selection for the previous systematic review included in paper 1, NMA protocols were applied and transitivity was added as eligibility criteria, to assess direct, indirect and mixed comparisons among products using Turesky plaque index.

Eighty-two papers were included: 48 studied dentifrices, 32 mouth rinses and 2 papers studied both. For the NMA, 50 studies including data from 4156 and 4180 subjects for dentifrices and mouth rinses, respectively, were analysed. For dentifrices, triclosan-copolymer and chlorhexidine showed the greatest effect, with significant differences when compared with stannous fluoride. For mouth rinses, essential oils and chlorhexidine showed the greatest effect, with significant differences when compared with delmopinol, alexidine and cetylpyridinium chloride.

Paper 3. The study was designed as a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial in patients with moderate to severe chronic periodontitis under SPT with an inadequate plaque control (Turesky index greater than 1). After supragingival prophylaxis and oral hygiene reinforcement, participants rinsed twice a day for 3 months with the test or placebo solutions, in addition to conventional hygiene. Primary clinical outcome variables included plaque and gingival indices. As secondary outcomes, periodontal and microbiological variables were studied. ANCOVA and χ^2 tests were used to compare the variables.

Forty-seven patients (22 in the placebo group and 25 in the test group) participated, all of them attending baseline and 3-month visits. Plaque index in both groups were almost identical at baseline (2.86 in the placebo group and 2.87 in the test group). After 3 months, plaque levels increased in the placebo group, while diminished in the test group (3.03 *versus* 2.10, respectively), and these differences were statistically significant ($p < 0.001$). Similar effects were found for bleeding on probing, with statistically significant differences ($p = 0.029$) for the inter-group comparison of the

changes between baseline and 3-month visits. The other clinical parameters (gingival index, probing pocket depth and clinical attachment level) did not show significant differences., No statistically significant inter-group differences were found for the patient-centred variables, as tooth staining and burning feeling. Microbiological variables demonstrated statistically significant inter-group reductions in subgingival counts of *Fusobacterium nucleatum* and *Prevotella intermedia* and a decrease of the total bacterial counts in saliva.

Conclusions: After the evaluation of these series of papers, it can be concluded that oral hygiene products, formulated with antiseptics, provide statistically significant improvements in terms of plaque and gingival indices, and, therefore, may be effective in primary prevention of gingivitis and primary and secondary prevention of periodontitis.

KEY WORDS: gingivitis, antiseptic, supragingival biofilm, systematic review, randomized clinical trial, chlorhexidine, cetylpyridinium chloride.

III. INTRODUCCIÓN

1. Enfermedades periodontales: conceptos y etiología

Las enfermedades periodontales más importantes son la gingivitis y la periodontitis. Ambas son patologías inflamatorias, crónicas, que afectan al periodonto, inducidas por las bacterias orales organizadas en una sofisticada estructura llamada biofilm dental, a la que se le denominaba de forma genérica, placa bacteriana (Socransky y Haffajee 1992, Kinane et al. 2005).

La gingivitis supone la respuesta local inflamatoria a la formación del biofilm supragingival, y limita dicha afectación a la encía marginal. Esta entidad clínica precede en todos los casos a la aparición y desarrollo de periodontitis, en la que se ven afectados tejidos de soporte del diente más profundos, como son el ligamento periodontal y el hueso alveolar (Page y Schroeder 1976).

La aparición de periodontitis, y su posterior desarrollo, está modulada por factores inmunológicos y microbiológicos (Socransky et al. 1984). En el estudio de la etiología microbiana de las enfermedades periodontales se ha evidenciado que existen determinadas especies que están asociadas a la progresión de la destrucción periodontal. Éstas poseen factores de virulencia que afectan directamente a la destrucción de los tejidos, ya que son capaces de invadirlos y estimular la respuesta celular para la producción de mediadores de inflamatorios y de potenciamiento de la respuesta inmune destructiva. Entre ellas, las especies más estudiadas y que han demostrado una asociación más fuerte con el desarrollo y progresión de la periodontitis, son *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Tannerella forsythia* (Albandar 2002).

Es necesario, además, que el huésped sea susceptible para que la reacción inflamatoria crónica que comienza como respuesta a la presencia de bacterias del biofilm

supragingival (gingivitis) origine una pérdida ósea y de inserción, dando lugar a la destrucción tisular propia de la periodontitis (Kornman et al. 1997).

De las publicaciones clásicas sobre la patogénesis de las enfermedades periodontales de los autores Page y Schroeder en la década de los 70 y de su actualización y adaptación a través de la incorporación de nuevos conocimientos sobre esta área, se describen a continuación, de forma muy resumida, los hechos que tienen lugar en el tejido gingival durante la aparición de gingivitis y periodontitis (Page y Schroeder 1976, Page et al. 1997, Page 2002, Ebersole et al. 2013).

Los primeros signos de inflamación tienen lugar en las primeras 24 horas de la presencia de bacterias sobre el tercio apical de la superficie dentaria. El aumento de la vascularización y de la permeabilidad vascular gingival permite la extravasación de proteínas y fluidos, que se liberan a través del surco gingival y hacen aumentar el flujo del fluido crevicular. Durante esta fase inicial tiene lugar la migración celular de polimorfonucleares neutrófilos desde los vasos hacia el surco gingival, siguiendo un gradiente quimiotáctico. Otras células, como los linfocitos, permanecen en el tejido conectivo gingival en contacto con los antígenos, citoquinas y moléculas de adhesión. Entre los dos y cuatro días, esta respuesta inmune se organiza y consolida gracias a las sustancias quimiotácticas que secretan tanto las propias bacterias del biofilm como las células de la respuesta inflamatoria del huésped.

Si persiste este acúmulo exagerado de bacterias sobre la superficie dentaria, la lesión inicial progresa con el aumento de la vascularización y del tamaño de los capilares. Es en este momento cuando tiene lugar la proliferación del epitelio de unión (de sus células de la capa basal) en un intento de crear una “barrera física” a la amenaza bacteriana. La rapidez con que esta lesión temprana progresa a lo que se describió como “lesión establecida” parece ser un indicador de la susceptibilidad individual, hecho que se ha corroborado por ensayos clínicos más recientes (Trombelli et al. 2006). Dicha lesión establecida se caracteriza por un marcado infiltrado de células plasmáticas.

La progresión de esta lesión de gingivitis establecida a periodontitis conlleva la migración apical del epitelio de unión y la extensión lateral y apical de la respuesta inflamatoria con la consecuente destrucción del tejido conectivo y del tejido óseo.

En la actualidad, siguen abiertas las líneas de investigación científica que tratan de profundizar en el conocimiento de los factores de riesgo que aumentan la susceptibilidad y permiten a algunos sujetos desarrollar periodontitis (Genco y Borgnakke 2013). Entre estos factores de riesgo estudiados hasta la fecha, la mayor evidencia científica de su asociación con la periodontitis la tienen factores como el hábito tabáquico (Bergstrom 1989, Albandar y Tinoco 2000, Tomar y Asma 2000, Grossi et al. 1995), factores genéticos (Albandar 2002, Borrell y Papapanou 2005), el estrés (Kamma y Baehni 2003) o enfermedades sistémicas, como la diabetes mellitus (Salvi et al. 1997, Taylor et al. 1998, Nelson et al. 1990, Bandyopadhyay et al. 2010). El conocimiento y el control de estos factores de riesgo es, en muchas ocasiones, limitado, y la detención del desarrollo y progresión de la periodontitis se hace muy compleja, aún a día de hoy, en determinados individuos.

2. Importancia de la gingivitis y la periodontitis: epidemiología y morbilidad

Los estudios clásicos de gingivitis experimental demostraron una clara asociación entre la placa dental y la aparición de gingivitis (Löe et al. 1965), algo que ha sido después corroborado por estudios de intervención dónde un adecuado control de placa resolvía la inflamación gingival (Baehni y Takeuchi 2003). La prevalencia de la gingivitis, por estar asociada directamente al nivel de higiene oral de paciente, es muy alta en poblaciones de todo el mundo, llegando a afectar a casi el 90% de los adolescentes en EEUU, y entre un 50-90% de los adultos (Li et al. 2010). El control de la gingivitis, mediante la prevención y el tratamiento adecuado, es crucial para evitar la aparición de periodontitis y, por tanto, evitar que se produzcan secuelas irreversibles en el periodonto.

La periodontitis, de manera global, afecta a más del 50% de la población adulta mundial, y su prevalencia aumenta aún más cuánto mayor es la población a estudio (Petersen y Ogawa 2012). Las periodontitis inicial y moderada han mostrando una ligera tendencia a reducir su prevalencia en los últimos años (Hugoson y Norderyd 2008, Dye 2012), sin embargo, la periodontitis avanzada sigue teniendo una prevalencia importante que se ha mantenido estable en las últimas dos décadas. En la población adulta, la prevalencia mundial de la periodontitis avanzada es del 11,2%, convirtiéndose, por tanto, en la sexta enfermedad más prevalente en el ser humano, según el estudio “Global Burden of Disease” (GBD) de 2010 (Kassebaum et al. 2014).

Si bien la gingivitis tiene unas consecuencias locales y sistémicas limitadas, es la antesala, en todos los casos, de la periodontitis. La periodontitis avanzada es la una causa frecuente de pérdida dentaria y se acompaña de importantes síntomas locales (sangrado, recesión de encías, movilidad dentaria, desplazamiento dentario, halitosis) que afectan a la masticación, a la estética y a la autoestima de los pacientes que la sufren (McGrath y Bedi 2001a, McGrath y Bedi 2001b, McGrath y Bedi 2004, Needleman et al. 2004, Steele et al. 2004). Además, la inflamación local del periodonto en las periodontitis avanzadas tiene importantes consecuencias sistémicas, y se ha asociado a un riesgo aumentado de sufrir accidentes cardiovasculares, diabetes mellitus o complicaciones del embarazo (Tonetti et al. 2013, Chapple et al. 2013, Sanz et al. 2013a).

3. Prevención de las enfermedades periodontales: importancia del control del biofilm supragingival

En Odontología, se denomina genéricamente control de placa a la eliminación por parte del paciente del biofilm supragingival formado sobre la superficie dentaria. Este control puede llevarse a cabo con ayuda de procedimientos mecánicos y/o químicos. El método de higiene oral más extendido entre la población general de los países desarrollados es el cepillado dental. Su eficacia, para controlar el biofilm supragingival y limitar la aparición de gingivitis ha sido demostrada ampliamente (van der Weijden y

Slot 2011). Existen, sin embargo, controversias en la literatura científica, defendidas por diversos estudios clínicos (Rugg-Gunn y Macgregor 1978, Albandar et al. 1995, Addy et al. 1986, Lavstedt et al. 1982) y apoyadas por, al menos, una revisión sistemática (van der Weijden y Hioe 2005), respecto a que los procedimientos de control mecánico del biofilm supragingival sean suficientes para prevenir la recurrencia de las enfermedades periodontales en la población general. Dicha efectividad depende de numerosos factores individuales, como son la motivación, la destreza manual, o los conocimientos sobre la técnica de cepillado y sobre la justificación de los beneficios que tiene para la salud oral llevar una correcta higiene oral (Newton y Asimakopoulou 2015).

Todos estos procedimientos de higiene oral tienen por objetivo limitar el desarrollo de gingivitis (Baehni y Takeuchi 2003) y prevenir por tanto, de forma secundaria, la aparición de periodontitis. Se entiende por prevención primaria de la gingivitis a las medidas adecuadas para evitar el desarrollo de formas severas de gingivitis que puedan dar lugar a periodontitis. En cuanto a la prevención de la periodontitis, ésta puede ser primaria o secundaria. La prevención primaria de la periodontitis supone el tratamiento de la gingivitis establecida, mediante la eliminación del biofilm y evitando su reaparición, lo que reducirá y eliminará la inflamación gingival, imprescindible para el desarrollo de la periodontitis. Por otro lado, la prevención secundaria de la periodontitis supone la prevención de la recurrencia de ésta en los pacientes que ya han recibido tratamiento periodontal y se lleva a cabo en un periodonto sano pero reducido (debido a las secuelas irreversibles de pérdida de inserción y soporte óseo propias de la periodontitis) (Chapple et al. 2015).

Por tanto, un adecuado control del biofilm supragingival no sólo será crucial para la prevención primaria de la gingivitis, sino también para la prevención primaria y secundaria de la periodontitis (Tonetti et al. 2015).

Ha sido ampliamente demostrado que la estabilidad a largo plazo de la salud periodontal conseguida tras el tratamiento periodontal satisfactorio solo puede obtenerse si a éste le sigue un adecuado programa de mantenimiento periodontal

(Axelsson y Lindhe 1981, Becker et al. 1984b). Dentro de este programa de mantenimiento periodontal, también se ha evidenciado que un buen control de placa, por parte del paciente, es crucial para obtener los mejores resultados a largo plazo (Rosling et al. 1976, Lindhe et al. 1984, Baehni y Takeuchi 2003) y, por el contrario, unos niveles de placa altos conllevan a la inestabilidad y a la recurrencia de la enfermedad periodontal (Becker et al. 1984a, Lindhe et al. 1984).

4. Uso de antisépticos para el control del biofilm supragingival y de la inflamación gingival

Los métodos de control mecánico de placa han demostrado ser suficientes para mantener unos adecuados niveles de higiene oral en determinadas poblaciones, si bien los estudios en población general han sugerido que en muchas ocasiones no se emplean adecuadamente y, por tanto, no se obtiene la eficacia esperada en el control de la gingivitis. Además, en determinados pacientes de alto riesgo, parece ser que el umbral crítico de presencia de placa bacteriana a partir de la cual empiezan a desarrollar periodontitis es bajo, siendo estos los grupos poblacionales que más se beneficiarían de métodos coadyuvantes al control mecánico de placa.

Según la revisión sistemática más reciente, el control del biofilm supragingival con cepillo manual es capaz de eliminar de media alrededor del 42% del biofilm supragingival presente antes del cepillado (30-53%) (Van der Weijden y Slot 2015). El impacto en la efectividad del cepillado del diseño de las cerdas del cepillo manual es limitado y, aunque existen diferencias individuales según los diseños, el análisis estadístico comparativo no arroja diferencias significativas entre ellos, impidiendo así recomendar un diseño de cabezal de cepillo manual que sea superior a los demás (Van der Weijden y Slot 2015). Sin embargo, los cepillos eléctricos sí han demostrado ser más eficaces que los cepillos manuales en reducción de placa, aunque de manera limitada también, tanto en los estudios controlados a corto (de 28 días a 3 meses) como a largo plazo (más de 3 meses), con reducciones del 11% y 21%, respectivamente en comparación con el cepillo manual (Van der Weijden y Slot 2015). El cepillo

eléctrico permite eliminar, de media, el 46% de la placa bacteriana (35-76%) (Rosema et al. 2014), si bien parecen ser aún más eficaces los cepillos recargables, frente a los que utilizan pilas, y los que permiten un movimiento oscilante-rotacional del cabezal frente a los sólo oscilan, si bien la presencia de diferentes diseños y marcas impide la comparación estadística directa entre ellos (Van der Weijden y Slot 2015).

De las limitaciones de los cepillos dentales manuales o eléctricos para acceder a determinadas regiones de la cavidad oral, en especial al espacio interdental, surgen diversos métodos de higiene interproximal, como son los cepillos interdentes, la seda dental, los palillos interdentes y los irrigadores orales. De la revisión sistemática más reciente sobre este tema llevada a cabo por Salzer y cols. (2015), se concluye que estos dispositivos son esenciales para mantener una correcta salud gingival, especialmente en la prevención secundaria de la periodontitis, donde las secuelas de la pérdida ósea y de inserción se manifiestan clínicamente con la pérdida de tejido blando interproximal. De todos estos dispositivos, la evidencia científica disponible propone los cepillos interdentes como los más estudiados y efectivos, si bien parece que la eficacia de la seda dental es limitada, y dispositivos como los irrigadores no cuentan todavía con los avales científicos de calidad apropiados. La efectividad de estos dispositivos también está relacionada con la destreza y motivación del paciente, y se hace necesario que éste reciba en la consulta dental el entrenamiento apropiado para su correcto uso (Salzer et al. 2015).

En respuesta a las limitaciones y dificultades del adecuado control mecánico de la placa, han surgido en las últimas décadas multitud de productos de higiene oral con agentes antisépticos que están disponibles para su uso en casa, como complemento a dichos procedimientos mecánicos (FDI Commission 2002). Estos productos, fundamentalmente están formulados como dentífricos o colutorios, y los agentes activos presentes en ellos son muy variados. La formulación de cada uno de estos agentes en dentífricos o colutorios es crucial para mantener la biodisponibilidad del agente en la cavidad oral y mejorar su sustentividad. Así, diferentes formulaciones del mismo agente antiséptico pueden tener diferentes niveles de eficacia (Herrera et al. 2003). Este hecho aumenta el nivel de dificultad a la hora de evaluar la eficacia clínica

real de estos productos que contienen agentes antisépticos, y por tanto, su conveniencia para la recomendación de su uso en casa y su adecuación a las necesidades particulares de cada paciente.

Para que un producto químico pueda considerarse como coadyuvante a la higiene oral convencional con procedimientos mecánicos debe demostrar eficacia contra las bacterias del biofilm dental y seguridad en su uso en casa a largo plazo (FDI Commission 2002). Para ello, el futuro producto debe mostrar eficacia en el control del biofilm en distintos estudios, siendo los ensayos clínicos controlados aleatorizados de uso en casa los que finalmente prueben su efectividad en la reducción de los niveles de placa y gingivitis (Council on Dental Therapeutics 1986).

La primera premisa que debe cumplir un producto antiséptico es que permita eliminar bacterias en estudios *in vitro*. En ellos se estudia la concentración mínima inhibitoria (CMI), la concentración mínima bactericida (CMB) y las curvas de eliminación bacteriana. Estos tests indican la actividad y el espectro antibacteriano de un producto o de una determinada formulación, frente a las bacterias orales, bien en estado plantónico o en reproducción en el laboratorio de las condiciones del biofilm oral. Estos tests sólo indican actividad y predicen de manera limitada la actividad que el producto tendrá *in vivo* (Goldenheim 1993, D'Arcangelo y Varvara 1998, Herrera et al. 2003, Sanchez et al. 2013).

Los estudios *in vivo* a los que debe someterse un nuevo producto de higiene oral pueden ser estudios de retención, estudios de efecto antimicrobiano en saliva, estudios de crecimiento bacteriano, estudios de gingivitis experimental y, finalmente, ensayos clínicos aleatorizados. A continuación se describen, brevemente, cada uno de ellos

4.1. Estudios de retención

Estos estudios determinan la cantidad de producto que permanece en boca después de su aplicación, mediante el cálculo de la cantidad expectorada y la cantidad total utilizada. La limitación que poseen es debida a que la retención es sólo una parte de la

sustantividad que tendrá el producto en boca, ya que prueba, directamente, la cantidad de producto pero no la actividad antibacteriana de éste (Creeth et al. 1993).

4.2. Estudios en saliva

El efecto antimicrobiano en saliva de un determinado producto es un mejor indicador de la sustentividad y de la actividad de éste que los estudios de retención (Elworthy et al. 1995, Addy et al. 1997, Roberts y Addy 1981). Este método consiste en medir los recuentos bacterianos en saliva antes y después de usar el producto, en diferentes momentos. De esta manera permite calcular también el tiempo que tardan los recuentos bacterianos en saliva en recuperar los valores previos al uso del producto y, por tanto, la duración de su efecto antibacteriano.

4.3. Estudios de nuevo crecimiento bacteriano

En ellos se prueba la eficacia que tiene el producto a estudio para evitar el crecimiento bacteriano sobre la superficie dentaria en individuos que suspenden sus métodos de higiene oral convencionales. Suelen durar entre 24 horas y 4 ó 5 días y permiten hacer ensayos dónde se puede comparar el producto frente a un control negativo y a un control positivo, dando una idea aproximada de la efectividad del producto frente a la formación de placa bacteriana (Harrap 1974, Addy et al. 1983).

4.4. Estudios de gingivitis experimental

En ellos se suspenden las medidas de higiene oral de los pacientes períodos más largos de tiempo, normalmente entre 19-28 días, y se estudia cómo afecta el uso del producto en cuestión a la aparición de gingivitis (Löe 1965, Löe y Schiott 1970, Wennstrom 1988). El producto se compara con un placebo, pudiendo ser los estudios transversales o con diseño en paralelo (Wennstrom 1988).

4.5. Ensayos clínicos aleatorizados

Son los estudios que tienen mayor validez científica, pues permiten conocer el efecto del producto en las condiciones reales en las que va a ser utilizado por los pacientes, ya que se reproducen exactamente las pautas recomendadas para su uso en casa, como coadyuvante a la higiene oral habitual del paciente. En ellos, el producto se

compara frente a un placebo, que es utilizado por un grupo de pacientes, frente a los que utilizan el producto test. La asignación del producto debe ser aleatorizada y ciega para el profesional, que evalúa la respuesta clínica, y para el paciente (doble ciego). Pueden ser de corto plazo (entre 28 días y 3 meses) o de largo plazo (más de 3 meses de duración).

Estos ensayos clínicos aleatorizados deben cumplir las normas de buenas prácticas establecidas en la declaración de Helsinki por la Asociación Mundial de Medicina en 1964 y revisadas periódicamente por esta institución, cuya finalidad fue la de proteger la seguridad de los pacientes voluntarios participantes en ensayos clínicos. En estas normas se sentaron las bases de los requerimientos éticos, de diseño, de desarrollo, recogida y análisis de los datos, además de dar las pautas para la presentación de los resultados de este tipo de estudios (World Medical Association 2013). Básicamente, estos ensayos clínicos deben ser ciegos, aleatorizados y controlados (mediante la comparativa con un control positivo o negativo).

Los ensayos clínicos de larga duración deben cumplir una serie de características para demostrar la validez de un producto como antiséptico de uso en casa. Éstas fueron publicadas por la Federación Dental Americana (FDA) en 1986 (Council on Dental Therapeutics 1986):

- A doble ciego (paciente y examinador).
- Controlado, es decir, el producto test se compara frente a un control negativo, o frente a un control positivo.
- Mínimo 6 meses de duración.
- Análisis microbiológico: debe valorarse de forma cuantitativa y cualitativa para comprobar que no se produce un desarrollo de formas patógenas, oportunistas o resistentes.
- Los índices de placa, gingivales y las muestras microbiológicas deben tomarse al principio del estudio, en una etapa intermedia y a los 6 meses.

Idealmente, los sujetos voluntarios que participen en este tipo de ensayos clínicos deben ser representativos de la población general a la que va destinado el producto.

Debido a la heterogeneidad de la población, los sujetos seleccionados deben estar equilibrados en cuanto a edad, sexo, tabaco, estado de salud general, entre otros parámetros sociodemográficos, para intentar reducir el error de selección. Además, los ensayos clínicos deben ser claros, comparables y generalizables (Koch y Paquette 1997).

IV. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades periodontales son patologías altamente prevalentes, que pueden causar una importante morbilidad a los pacientes, tanto a nivel local (dado que la pérdida de dientes afecta claramente salud, función y estética) como a nivel sistémico (por el riesgo aumentado de sufrir patologías cardiovasculares, aumento de la glucemia, resultados adversos del embarazo, etc.).

La prevención de estas patologías precisa de un adecuado control del biofilm supragingival, ya sea éste llevado a cabo por procedimientos mecánicos y/o químicos. Los procedimientos exclusivamente mecánicos tienen diversas limitaciones (falta de uso, falta de destreza, tiempo limitado, falta de acceso, etc.) cuando son utilizados por la población general y se ha planteado que los agentes químicos de control de placa podrían compensar esas deficiencias. Para evaluar su acción, es preciso medir su acción coadyuvante en el manejo del biofilm supragingival y su efecto sobre la salud del periodonto. A pesar de que son muy numerosas las publicaciones llevadas a cabo para medir el efecto de un determinado agente antiséptico, y que no son pocas las revisiones sistemáticas publicadas, no existe hasta la fecha información consensuada sobre el efecto global y la utilidad de dichos productos de higiene oral para el manejo y control de la gingivitis.

Se hace necesario, además, evaluar de manera precisa los nuevos productos comercializados recientemente con agentes antisépticos, y analizar así sus indicaciones clínicas específicas.

La información limitada disponible, en relación al efecto real de los productos de higiene oral con antisépticos, justifica el interés del presente trabajo que, por un lado, pretende actualizar y revisar la información existente en la literatura científica de calidad, sistematizarla y ponderarla, de manera que se pueda conocer el impacto real y comparado del uso de los productos de higiene oral con antisépticos como complemento al uso del cepillado dental.

V. HIPÓTESIS

La **hipótesis general** del presente trabajo es que el empleo de agentes químicos antisépticos, formulados en productos de higiene oral, y usados como complemento a medios mecánicos de control de placa, pueden proporcionar beneficios clínicos, en términos de reducción de la inflamación gingival y de los niveles de placa, respecto al empleo exclusivo de procedimientos mecánicos.

De manera concreta, se plantean las siguientes **hipótesis específicas**:

1. Los agentes antisépticos, formulados en productos de higiene oral, pueden aportar un beneficio adicional cuando se emplean junto a los procedimientos de control mecánico de placa, en el manejo de la gingivitis.
2. Las distintas formulaciones de los diferentes agentes antisépticos disponibles hacen que puedan existir diferencias evidentes en el beneficio adicional que aportan cada uno de ellos al control mecánico de placa y en el manejo de la gingivitis.
3. Un colutorio de clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio, a baja dosis, puede ser efectivo en el control de la gingivitis en pacientes en mantenimiento periodontal con un inadecuado control mecánico de placa.

VI. OBJETIVOS

Objetivo general

Estudiar el efecto clínico adicional de los productos de higiene oral con agentes antisépticos, como complemento a la higiene mecánica convencional, en términos de inflamación gingival y niveles de placa.

Objetivos secundarios

Evaluar, a través de una revisión sistemática, la eficacia de los productos de higiene oral con agentes antisépticos para uso en casa, en el manejo de la gingivitis en estudios clínicos aleatorizados de, al menos, 6 meses de duración.

Evaluar qué productos de higiene oral con agentes antisépticos para uso en casa son más efectivos en el control de los niveles de placa, mediante una revisión sistémica, con meta-análisis en red.

Evaluar los efectos clínicos y microbiológicos de un colutorio de clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio en pacientes en mantenimiento periodontal con un inadecuado control mecánico de placa.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS

La descripción detallada del material y métodos, así como los resultados de este trabajo de investigación han sido publicados como artículos científicos en tres publicaciones independientes con las siguientes referencias:

Estudio 1: Serrano J, Escribano M, Roldán S, Martín C, Herrera D. Efficacy of adjunctive antiplaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* 2015; 42 (Suppl. 16): S106-S138.

Estudio 2: Escribano M, Figuero E, Martín C, Tobías A, Serrano J, Roldán S, Herrera D. Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: a systematic review and network meta-analyses of plaque index. *Journal of Clinical Periodontology* 2016 (enviado para publicación).

Estudio 3: Escribano M, Herrera D, Morante S, Teughels W, Quirynen M, Sanz M. Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouthrinse in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* 2010; 37: 266–275.

ARTÍCULO 1

ARTÍCULO 1

Serrano J, Escribano M, Roldán S, Martín C, Herrera D. Efficacy of adjunctive antiplaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* 2015; 42 (Suppl. 16): S106-S138.

Eficacia de los agentes químicos antiplaca coadyuvantes a la higiene oral mecánica en el manejo de la gingivitis: revisión sistemática y meta-análisis.

Objetivo: El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia de productos químicos anti-placa para el control y manejo de la gingivitis, en ensayos clínicos aleatorizados (ECA), de uso en casa, y de al menos 6 meses de duración.

Material y métodos: Se diseñó un protocolo, con criterios de inclusión y exclusión, para identificar ECAs que analizaran los resultados mediante la valoración del índice gingival o el índice de sangrado. Los artículos incluidos se identificaron a través de una búsqueda electrónica completada con una búsqueda manual, y los más relevantes fueron analizados y evaluados para su inclusión en la revisión. Se analizó el texto completo de los artículos incluidos, y se extrajo la información más relevante de los índices de inflamación gingival y de placa, además de información sobre la calidad de los estudios y los posibles sesgos. El efecto del producto se calculó a través de las diferencias entre éste y el placebo mediante la diferencia de medias ponderadas (WMD) y los intervalos de confianza del 95%.

Resultados: Tras el proceso de búsqueda y selección, se incluyeron en la revisión 87 artículos, que aportaron 133 comparaciones. El efecto adicional de los productos testados fue estadísticamente significativo para los valores del índice gingival de Löe y Silness (n=46 comparaciones, WMD -0,217), para el índice gingival modificado (n=23, -0,415), para el índice de severidad de la gingivitis (n=26, -14,939%) y para el índice de sangrado (n=23, 7,626%), aunque con una heterogeneidad estadísticamente significativa. Para los índices de placa, se encontró un efecto adicional para el índice de Turesky (n=66 estudios, WMD -0,475), para el índice de Silness y Löe (n=26, -0,109) y para el índice de severidad de la placa (n=12, -23,4%), también encontrando una heterogeneidad estadísticamente significativa.

Conclusiones: Con las limitaciones de este estudio, las formulaciones con agentes químicos específicos para el control de placa aportan un beneficio estadísticamente significativo en los valores de los índices gingivales, de sangrado y de placa.

Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis

Jorge Serrano, Marta Escribano, Silvia Roldán, Conchita Martín and David Herrera

ETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group, University Complutense, Madrid, Spain

Serrano J, Escribano M, Roldán S, Martín C, Herrera D. Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol 2015; 42 (Suppl. 16): S106–S138. doi: 10.1111/jcpe.12331.

Abstract

Aim: The aim of this systematic review was to evaluate the efficacy of anti-plaque chemical formulations for managing gingivitis, in 6-month, home-use, randomised clinical trials (RCTs).

Material and Methods: A protocol was designed, including inclusion and exclusion criteria to identify RCTs assessing gingival and/or bleeding indices. Electronic and hand-searches identified relevant papers, which were screened and evaluated for inclusion. Full-papers were retrieved and relevant information was extracted (also plaque indices), including quality and risk of bias. Mean treatment effects were calculated to obtain weighted mean differences (WMD) and 95% confidence intervals.

Results: After the process of screening and selection, 87 articles with 133 comparisons, were included in the review. The additional effects of the tested products were statistically significant in terms of Löe & Silness gingival index (46 comparisons, WMD -0.217), modified gingival index ($n = 23$, -0.415), gingivitis severity index ($n = 26$, -14.939%) or bleeding index ($n = 23$, -7.626%), with significant heterogeneity. For plaque, additional effects were found for Turesky (66 studies, WMD -0.475), Silness & Löe ($n = 26$, -0.109), and plaque severity ($n = 12$, -23.4%) indices, with significant heterogeneity.

Conclusion: Within the limitations of the present study, formulations with specific agents for chemical plaque control provide statistically significant improvements in terms of gingival, bleeding and plaque indices.

Key words: antiseptics; bleeding; gingivitis; plaque; systematic review

Accepted for publication 3 November 2014

Bacteria present in oral biofilms are responsible for the most prevalent

diseases of mankind: caries and periodontal diseases. Therefore, control of oral biofilms becomes essential in the prevention of these diseases. Prevention of periodontal diseases is based on supragingival biofilm control, by means of mechanical and/or chemical oral hygiene products, that are able to limit gingivitis onset (Baehni & Takeuchi 2003); prevention of periodontitis assumes that a healthy

periodontium (without gingivitis) will not develop periodontitis.

In order to control biofilms in the oral cavity, different oral hygiene products have been developed and marketed. Physical disruption and elimination of dental biofilm can be effectively accomplished with the use of mechanical devices. Their efficacy in supragingival biofilm and gingivitis control has been widely demonstrated (van der Weijden & Slot

Conflict of interest and source of funding statement

The authors declare that they have no conflict of interests. This work was self-funded by the ETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group, University Complutense, Madrid, Spain.

ARTÍCULO 2

ARTÍCULO 2

Escribano M, Figuero E, Martín C, Tobías A, Serrano J, Roldán S, Herrera D. Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: a systematic review and network meta-analyses of plaque index. *Journal of Clinical Periodontology* 2016 (enviado para publicación).

Eficacia de los agentes químicos anti-placa coadyuvantes a la higiene oral mecánica: revisión sistemática y meta-análisis en red del índice de placa.

Objetivo: El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis en red es el de comparar la eficacia de diferentes agentes químicos antiplaca, en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de uso en casa de más de 6 meses, en términos de cambios en el índice de placa.

Material y métodos: Se identificaron y evaluaron para la posterior inclusión ECAs que analizaran índices gingival, de sangrado y de placa. Se extrajo información relevante, además de analizar la calidad del estudio y sus posibles sesgos. El efecto del producto se calculó a fin de obtener la diferencia de medias ponderadas y los intervalos de confianza del 95%. Se aplicaron los protocolos adecuados al meta-análisis en red para desarrollar las comparativas directas e indirectas entre productos para el índice de placa de Turesky.

Resultados: Ochenta y dos artículos se incluyeron finalmente en la revisión sistemática: 48 sobre dentífricos, 32 sobre colutorios y 2 artículos que incluían ambas formulaciones. Para el meta-análisis en red se incluyeron 50 estudios que aportaron información sobre 4.156 y 4.180 pacientes para el estudio de dentífricos y colutorios, respectivamente. En dentífricos, el triclosán-copolímero y la clorhexidina mostraron el ser los más efectivos en la reducción del índice de placa, con diferencias significativas frente al fluoruro de estaño. Respecto a los colutorios, fueron los aceites esenciales y la clorhexidina los que tuvieron un efecto mayor sobre el índice de placa, con diferencias significativas respecto al delmopinol, alexidina y cloruro de cetilpiridinio.

Conclusiones: A pesar de las limitaciones del presente estudio, los dentífricos que contienen triclosán-copolímero o clorhexidina, y los colutorios que contienen aceites

esenciales o clorhexidina, fueron los productos más efectivos para reducir el índice de placa, según el meta-análisis en red empleado.



Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: a systematic review and network meta-analyses of plaque index.

Journal:	<i>Journal of Clinical Periodontology</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Systematic Review
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Escribano, Marta; University Complutense, ETEP Research Group Figuro, Elena; University Complutense, ETEP Research Group Martin, Conchita; University Complutense, ETEP Research Group Tobías, Aurelio; Spanish Council for Scientific Research, Serrano, Jorge; University Complutense, ETEP Research Group Roldan, Silvia; University Complutense, ETEP Research Group Herrera, David; University Complutense, ETEP Research Group
Topic:	Prevention
Keywords:	systematic review, Gingivitis, antiseptic, plaque index, network meta-analyses
Main Methodology:	Systematic Review

SCHOLARONE™
Manuscripts



Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Journal of Clinical Periodontology*.

Manuscript ID: CPE-09-15-5927

Title: Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: a systematic review and network meta-analyses of plaque index.

Authors: Escribano, Marta
Figuero, Elena
Martin, Conchita
Tobías, Aurelio
Serrano, Jorge
Roldan, Silvia
Herrera, David

Date Submitted: 07-Sep-2015

[Print](#)[Return to Dashboard](#)

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2015. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

[@ScholarOneNews](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#)

Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: a systematic review and network meta-analyses of plaque index.

Marta Escribano, Elena Figuero Conchita Martín, Aurelio Tobías Jorge Serrano, Silvia Roldán David Herrera.

ETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group, University Complutense, Madrid, Spain.

Institute of Environmental Assessment and Water Research (IDAEA), Spanish Council for Scientific Research (CSIC), Barcelona, Spain.

Escribano M, Figuero E, Martín C, Tobías A, Serrano J, Roldán S, Herrera D. Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: a systematic review and network meta-analyses of plaque index. J Clin Periodontol 2016 (sent for submission).

Abstract

Aim: The aim of this systematic review and network meta-analysis (NMA) was to compare the efficacy of different anti-plaque chemical agents, in 6-month, home-use, randomised clinical trials (RCTs), in terms of plaque index changes.

Material and Methods: RCTs assessing gingival, bleeding and plaque indices were identified, screened and evaluated for inclusion. Relevant information was extracted, including quality and risk of bias. Mean treatment effects were calculated to obtain weighted mean differences and 95% confidence intervals. NMA protocols were applied to assess direct and indirect comparisons among products using Turesky plaque index.

Results: Eighty-two papers were included: 48 papers examined dentifrices, 32 mouthrinses and 2 both. The NMA analysed 50 studies including data from 4,156 and 4,180 subjects for dentifrices and mouthrinses respectively. For dentifrices, triclosan-copolymer and chlorhexidine showed the greatest effect, with significant differences when compared with stannous fluoride. For mouthrinses, essential oils and chlorhexidine showed the greatest effect, with significant differences when compared with delmopinol, alexidine and cetylpyridinium chloride.

Conclusion: Within the limitations of the present study, dentifrices containing triclosan-copolymer or chlorhexidine and mouthrinses containing essential oils or chlorhexidine showed the greatest effect in plaque index as assessed with NMA.

Key Words: systematic review, gingivitis, antiseptic, plaque index, network meta-analyses.

Date of submission
7th September 2015

ARTÍCULO 3

ARTÍCULO 3.

Escribano M, Herrera D, Morante S, Teughels W, Quirynen M, Sanz M. Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouthrinse in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* 2010; 37: 266–275.

Eficacia de un colutorio con clorhexidina a baja concentración en pacientes en mantenimiento periodontal con mal control de placa: ensayo clínico aleatorizado.

Objetivo: Evaluar la eficacia clínica y microbiológica de un colutorio de 0,05% de clorhexidina y 0,05% de cloruro de cetilpiridinio, en pacientes en fase de mantenimiento periodontal con inadecuado control de placa.

Material y métodos: Se diseñó un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado por placebo, en pacientes con periodontitis crónica moderada o avanzada en fase de mantenimiento periodontal con un inadecuado control de placa (con un índice de Turesky mayor de 1). Tras una profilaxis supragingival y un refuerzo en las instrucciones de higiene oral, se instruyó a los pacientes para que se enjuagaran dos veces al día durante tres meses con la solución asignada (test o placebo), tras sus habituales medidas de higiene oral mecánica. Las variables clínicas primarias estudiadas fueron los índices de placa y gingival. Como variables secundarias, se estudiaron variables clínicas periodontales y variables microbiológicas. Se utilizaron ANCOVA y el test de chi-cuadrado para las comparaciones estadísticas.

Resultados: Cuarenta y siete pacientes (22 en el grupo placebo y 25 en el test) participaron en el estudio. Tras los 3 meses, los niveles de placa aumentaron en el grupo placebo, mientras que disminuyeron en el grupo test ($p < 0,001$), y ocurrió algo similar cuando se analizó los resultados del sangrado al sondaje, no encontrándose diferencias significativas intergrupo para los demás parámetros clínicos. Las variables microbiológicas mostraron unas reducciones significativas entre grupos en los recuentos subgingivales de *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia*, y un descenso del recuento total de bacterias en saliva.

Conclusiones: El colutorio de 0,05% de clorhexidina y 0,05% de cloruro de cetilpiridinio demostró ser eficaz en reducir la placa y la gingivitis, además de disminuir la carga bacteriana en saliva y en el surco gingival.

Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouth rinse in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: a randomized clinical trial

Marta Escribano¹, David Herrera^{1,2}, Sergio Morante¹, Wim Teughels³, Marc Quirynen³ and Mariano Sanz^{1,2}

¹Section of Graduate Periodontology, Faculty of Odontology, Complutense University, Madrid, Spain; ²ETEP Research Group, Complutense University, Madrid, Spain; ³Department of Periodontology, Faculty of Medicine, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgium

Escritano M, Herrera D, Morante S, Teughels W, Quirynen M, Sanz M. Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouthrinse in non-compliant periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 266–275. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01521.x.

Abstract

Objective: To assess the clinical and microbiological efficacy of a 0.05% chlorhexidine and 0.05% cetyl-pyridinium chloride mouth rinse in supportive periodontal care (SPC) in patients with inadequate plaque control.

Material and Methods: The study was a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial in patients with moderate to severe chronic periodontitis under SPC with an inadequate plaque control (Turesky index > 1). After supragingival prophylaxis and oral hygiene reinforcement, participants rinsed twice a day for 3 months with the test or placebo solutions, in addition to conventional hygiene. Primary clinical outcome variables included plaque and gingival indices. As secondary outcomes, periodontal and microbiological variables were studied. ANCOVA and χ^2 tests were used to compare the variables.

Results: Forty-seven patients (22 placebo and 25 test group) participated. After 3 months, plaque levels increased in the placebo group, while diminished in the test group ($p < 0.001$). Similar effects were found for bleeding on probing. The other clinical parameters did not show significant differences. Microbiological variables demonstrated inter-group significant reductions in subgingival counts of *Fusobacterium nucleatum* and *Prevotella intermedia* and a decrease of the total bacterial counts in saliva.

Conclusions: The tested mouth rinse demonstrated efficacy in reducing plaque and gingivitis, as well as in decreasing the microbial load in saliva and gingival sulcus.

Key words: cetyl-pyridinium chloride; chlorhexidine; oral hygiene; periodontitis; supportive care

Accepted for publication 1 November 2009

Conflict of interest and source of funding statement

The authors declare that they have no conflict of interests.

This study was partially supported by Dentaïd (Barcelona, Spain) through a grant to the ETEP Research Group. The study was designed, conducted and analysed by researchers belonging to the ETEP Research Group, fully under their supervision and control.

It has been convincingly demonstrated that long-term stability of the clinical benefits obtained by periodontal therapy can only be achieved if a cause-related treatment is followed by effective supportive periodontal care (SPC) (Axelsson & Lindhe 1981, Becker et al. 1984). Within this SPC programme, it has also been demonstrated that self-performed

plaque control is crucial to attain the best long-term results after periodontal therapy (Lindhe et al. 1984). As patient compliance with mechanical oral hygiene practices is not always as good as desired, chemical agents have been used to further improve plaque control and reduce gingivitis. Different antimicrobial agents have been studied

VIII. DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente trabajo fue el de evaluar el efecto clínico adicional de los productos de higiene oral con agentes antisépticos, como complemento a la higiene mecánica convencional, en términos de inflamación gingival y niveles de placa. La hipótesis concreta fue, por tanto, que el empleo de agentes antisépticos como coadyuvantes a los procedimientos convencionales de higiene oral mecánica, en pacientes con gingivitis o periodontitis tratada en mantenimiento, puede proporcionar beneficios clínicos en términos de reducción de placa e inflamación gingival. Los resultados del ensayo clínico aleatorizado (Escribano et al. 2010) y de las revisiones sistemáticas con meta-análisis directo (Serrano et al. 2015) y con meta-análisis en red (Escribano et al. 2016) incluidos en el presente trabajo, confirman esta hipótesis.

Se ha demostrado que las enfermedades periodontales causadas por la placa bacteriana, como la gingivitis y la periodontitis, pueden tratarse con éxito y prevenir su recurrencia si el tratamiento periodontal correspondiente lleva asociado un protocolo de mantenimiento y un exhaustivo control de placa por parte del paciente (Axelsson y Lindhe 1981, Lindhe et al. 1984). Incluso la estabilidad periodontal a largo plazo de los pacientes con periodontitis avanzadas depende, en gran medida, de la efectividad en el control del biofilm supragingival (Axelsson et al. 2004).

Sabemos que la efectividad con que un paciente retira la placa bacteriana de todas las superficies de sus dientes no siempre es tan buena como requiere su estabilidad periodontal (van der Weijden y Hioe 2005). Este hecho parece estar justificado por el limitado tiempo empleado para el cepillado dental (Beals et al. 2000), por la falta de utilización de métodos interproximales (Lang et al. 1995, Stewart et al. 1997, MacGregor et al. 1998), por la tendencia a volver a valores iniciales de placa de los pacientes tras recibir las pertinentes instrucciones en higiene oral (Stewart et al. 1997) o por la ausencia de control de otros biofilms orales diferentes al biofilm supragingival (Quirynen et al. 1995, Greenstein 2002, Greenstein 2004). Los procedimientos mecánicos (cepillos dentales manuales o eléctricos) y el uso de dispositivos

interproximales tienen, en muchas ocasiones, limitaciones para acceder a todas las superficies de los dientes, y eliminan solo parte del biofilm supragingival, como concluyen las últimas revisiones (Drisko 2013, van der Weijden y Hioe 2005, Van der Weijden y Slot 2015, Berchier et al. 2008).

La literatura científica ha demostrado la efectividad de algunos agentes antisépticos para reducir los niveles de placa y de inflamación gingival cuando se usan como coadyuvantes al cepillado dental (Gunsolley 2006, Haps et al. 2008, Stoeken et al. 2007, Hioe y van der Weijden 2005, Addy et al. 2007, Paraskevas y van der Weijden 2006, Davies et al. 2004, van Leeuwen et al. 2011), si bien, hasta la fecha, no existía un intento de incluir en dicha revisión y meta-análisis todos los productos disponibles en el mercado, y de poder sacar una conclusión global sobre si estos productos, en conjunto, son o no efectivos.

Según nuestra revisión sistemática, los productos con agentes antisépticos formulados en dentífricos o en colutorios son efectivos para mejorar los niveles de placa y gingivitis (Serrano et al. 2015). Si bien, existen grandes diferencias entre productos, por lo que se hace necesario conocer la eficacia comparada entre ellos, a fin de poder asesorar de forma más certera a los pacientes sobre qué productos y qué formulaciones parecen ser más recomendables. De esta necesidad de comparación entre productos, surge nuestra segunda revisión sistemática que, a través del meta-análisis en red, permite comparar la eficacia de los productos de manera indirecta (Escribano et al. 2016). Es decir, productos que nunca antes se habían comparado de forma directa en ensayos clínicos aleatorizados, se comparan de manera indirecta a través de este tipo de meta-análisis.

1. ¿Qué efecto tienen los agentes antisépticos como coadyuvantes a la higiene oral mecánica?

El objetivo de todo producto antiséptico como coadyuvante al cepillado dental es el de mejorar la efectividad de éste, que se ha mostrado como limitada, y debe evaluarse

según los parámetros clínicos de inflamación gingival y niveles de placa bacteriana. Según nuestros estudios, los productos con antisépticos, bien sean formulados en dentífricos o en colutorios, suponen un claro beneficio clínico en el control de la inflamación gingival y el sangrado, además de ayudar a controlar los niveles de placa bacteriana (Serrano et al. 2015).

De acuerdo con los índices más utilizados por los estudios revisados, los productos antisépticos coadyuvantes al cepillado manual, formulados en dentífricos o colutorios, suponen una mejora significativa del índice gingival de Löe y Silness de 0,217 (95% intervalo de confianza [I.C.] -0,255; -0,179; $p < 0,0001$), del índice de sangrado al sondaje de 7,626% (95% I.C. -10,036; -5,217%; $p < 0,0001$) y de los niveles de placa según el índice de Turesky de 0,475 (95% I.C. -0,563; -0,386; $p < 0,0001$) (Serrano et al. 2015).

Cuando se estudian dichos efectos según su formulación, los productos antisépticos formulados como colutorios parecen ser más efectivos que los dentífricos para la mayoría de los índices estudiados (índice de placa de Turesky, índice de placa de Silness y Löe, índice de severidad de placa, índice gingival medio e índice de severidad gingival). En el caso concreto del índice de placa de Turesky, la mejora es de 0,42 con el uso de antisépticos en dentífricos y 0,52 cuando éstos se formulan en colutorios. Sin embargo, el índice gingival de Löe y Silness obtienen mejoras parecidas independientemente de la formulación del producto (-0,210 para dentífricos y -0,228 para colutorios) y el índice de sangrado al sondaje obtiene mejoras ligeramente superiores para la formulación en dentífrico (-6,51%) frente a la formulación en colutorio (-3,92%), siendo la excepción frente a los demás índices analizados (Serrano et al. 2015).

El que los productos antisépticos formulados en colutorios muestren ser más efectivos en el control de los niveles de placa y gingivitis que los formulados como dentífricos es un hallazgo, cuanto menos, inesperado, de la revisión sistemática y meta-análisis directo (Serrano et al. 2015). Este hecho no pudo corroborarse a través del meta-análisis en red ya que, por criterios de transitividad, cada grupo a estudio debía tener

el mismo placebo o, cuánto menos, equivalente, lo que imposibilitó equiparar un placebo formulado en dentífrico con otro en colutorio y, por tanto, comparar las dos formas de presentación (Escribano et al. 2016).

Parece evidente, sin embargo, que el formato más idóneo para la aplicación de un antiséptico podría ser la formulación en dentífrico, pues éste lo usa la población general al mismo tiempo que realiza el cepillado dental, lo que reduciría el coste económico, facilitaría su uso y cumplimiento. Aún así, utilizar un antiséptico formulado como dentífrico presenta una serie de limitaciones, como pueden ser la dificultad para su formulación dada la interacción con los diferentes ingredientes presentes en su composición (Sanz et al. 2013b), la imposibilidad de acceder a otros nichos orales además de al supragingival (como pueden ser las regiones posteriores de la cavidad oral, como las amígdalas o la faringe) o el presente menor impacto en los índices de placa y gingivitis (Serrano et al. 2015).

2. ¿Qué productos con agentes antisépticos son más efectivos?

Como ya se ha mencionado con anterioridad en el presente trabajo, de la revisión sistemática y meta-análisis directo no pueden estudiarse comparativas entre productos, pues el objetivo de dicho trabajo fue comparar la eficacia de los productos frente un control negativo formulado como placebo. Si bien, de los resultados de dicha revisión se intuyó que existían productos cuya eficacia parecía estar avalada por numerosos ensayos clínicos, mientras que otros productos habían sido testados en escasas publicaciones. Este hecho llevó a analizar los productos de forma comparada a través del protocolo de meta-análisis en red, que permite realizar comparaciones indirectas entre dos productos, aunque éstos nunca hayan sido antes comparados de manera directa en un ensayo clínico.

Son muy numerosos los agentes antisépticos disponibles en el mercado, formulados tanto en dentífricos como en colutorios, y cada vez son más los que tratan de buscar avalar su eficacia clínica y microbiológica a través de ensayos clínicos aleatorizados. Se

hace pues, necesario, para poder conocer su eficacia propia y comparada, que se analicen los productos con agentes antisépticos a través de los resultados de meta-análisis de comparaciones con placebo, y de meta-análisis en red de comparaciones directas, indirectas y mixtas (Escribano et al. 2016). En el presente trabajo se incluyen una descripción y análisis de los resultados de cada uno de los productos que han formado parte de la revisión sistemática por contar con ensayos clínicos aleatorizados. Para reducir la heterogeneidad de los resultados, los agentes antisépticos fueron analizados dividiéndolos, según su formulación, en dos grupos: dentífricos y colutorios. Además, se agruparon algunos productos con concentraciones similares de agente antiséptico, para dar mayor peso a los resultados.

2.1. ¿Qué productos con agentes antisépticos son más efectivos? Dentífricos

Fluoruro de estaño

Según los estudios del meta-análisis en red, no existen diferencias entre el fluoruro de estaño y el placebo, en reducción del índice de placa de Turesky (n=5, WMD: -0,17) (Escribano et al. 2016). Estos resultados difieren de los que se obtuvieron en el meta-análisis directo previo (Serrano et al. 2015), donde el fluoruro de estaño se mostró estadísticamente más efectivo que el placebo (n=3, WMD: -0,112), y de los resultados de otras revisiones sistemáticas previas (Gunsolley 2006, Paraskevas y van der Weijden 2006) (n=5, WMD: -0,168) y (n=4, WMD: -0,31), respectivamente. Este hecho puede ser debido a la heterogeneidad, que fue significativa, y remarcada en todas las revisiones previas.

Respecto a la efectividad en la reducción del índice gingival, el meta-análisis directo obtuvo resultados favorables para el fluoruro de estaño para el índice de Silness y Løe, comparado con un placebo (n=2, WMD: -0,115) (Serrano et al., 2015), lo que concordaba con los resultados de revisiones sistemáticas previas (n=6, WMD: -0,15) (Paraskevas y van der Weijden 2006). Estos resultados diferían ligeramente en magnitud, aunque no en significación estadística, con los obtenidos por otras revisiones (n=6, WMD: -0,44) (Gunsolley 2006).

Triclosán-copolímero

El triclosán-copolímero, formulado en dentífrico, demostró ser estadísticamente superior al placebo para la reducción del índice de placa de Turesky (n=16; WMD: -0,48) mediante el meta-análisis en red (Escribano et al. 2016) y mediante el meta-análisis directo (Serrano et al. 2015). Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos en las revisiones sistemáticas publicadas por otros autores (Davies et al. 2004, Hioe y van der Weijden 2005) para el índice de placa de Turesky (n= 11, n= 9; WMD: -0,48, -0,48, respectivamente). Nuestros resultados y los publicados por la mayoría de los autores difieren enormemente de los publicados en otra revisión, que mostraba un impacto aún mayor en la reducción de los índices de placa (n=17, WMD: -0,82) (Gunsolley 2006), aunque todas las revisiones coinciden en el alto nivel de heterogeneidad.

Cuando se llevaron a cabo las comparaciones directas e indirectas entre productos a través del meta-análisis en red, el triclosán-copolímero mostró ser estadísticamente más eficaz que el fluoruro de estaño en la reducción del índice de placa de Turesky (Escribano et al. 2016).

Respecto a la efectividad del triclosán-copolímero formulado en dentífrico para reducir los niveles de inflamación gingival, los resultados obtenidos por meta-análisis directo fueron estadísticamente significativos (n=16, WMD: -0,241) (Serrano et al. 2015). Dichos resultados están en consonancia con revisiones sistemáticas previas (Davies et al. 2004, Hioe y van der Weijden 2005) con resultados muy similares (n=14, WMD: -0,26, y n=9, WMD: -0,24, respectivamente). Nuestros resultados y los de las revisiones sistemáticas publicadas por otros autores discrepan, en cuanto a magnitud, con la revisión de Gunsolley, al igual que sucedió en el estudio del índice de placa (Gunsolley 2006).

Clorhexidina

Según los resultados del presente trabajo, los geles y dentífricos con clorhexidina mostraron resultados favorables para la reducción del índice de placa de Turesky

(Serrano et al. 2015, Escribano et al. 2016) (n=4, WMD: -0,687; n=3, WMD: -0,77; respectivamente). También mostraron resultados favorables para la reducción significativa del índice gingival de Löe y Silness (n=4, WMD: -0,289), aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística en el estudio de la inflamación gingival a través del índice de severidad gingival (n=2, WMD: 2,458%) (Serrano et al. 2015).

De la comparación indirecta entre las pastas con clorhexidina y las que contienen fluoruro de estaño, se observó una superioridad estadísticamente significativa de las primeras en cuanto a la reducción del índice de placa de Turesky (Escribano et al. 2016).

Otros agentes

La eficacia del resto de los agentes estudiados pudo ser sólo avalada por un ensayo clínico para cada uno de ellos, por lo que desde este trabajo se sugiere la necesidad de aportar nuevas investigaciones clínicas que clarifiquen y permitan apoyar la eficacia real de estos productos menos estudiados para el control de la placa y de la gingivitis.

Las formulaciones con aloe vera en dentífricos mostraron resultados muy prometedores mediante el meta-análisis en red, pero se hacen necesarios más estudios que den peso a estos favorables resultados preliminares (Escribano et al. 2016).

Por otro lado, las formulaciones en dentífricos que contienen aceites esenciales, citrato de zinc, la combinación de triclosán con citrato de zinc o con pirofosfato, no mostraron eficacia en la reducción de la placa bacteriana al compararlos con un placebo. Si bien, estos resultados solo estaban apoyados por un ensayo clínico para cada compuesto, por lo que no pueden ser concluyentes (Escribano et al. 2016).

2.2. ¿Qué productos con agentes antisépticos son más efectivos? Colutorios

Clorhexidina

Los colutorios con clorhexidina en concentraciones igual o superior a 0,1% han sido considerados en periodoncia la referencia de los colutorios para control de los niveles de placa y gingivitis. Esta concentración de agente antiséptico permite alcanzar la dosis ideal en cada uso de 18-20 mg. Sin embargo, formulaciones con menos cantidad de clorhexidina ($\leq 0,06\%$) resultan en dosis en cada uso de sólo 5 mg. Esta es la razón por la que en nuestro ensayo clínico (Escribano et al. 2010) se añadiera a la formulación del colutorio testado otro antiséptico, en ese caso cloruro de cetilpiridinio, para mantener así la eficacia del producto. En la revisión sistemática, la diferente eficacia también llevó a separar los productos de clorhexidina formulada en colutorios en dos grupos, de alta y baja concentración. Respecto a la clorhexidina a alta dosis (0,1-0,2%) los estudios incluidos en el presente trabajo demuestran su eficacia en la reducción de los niveles de placa, corroborada a través de el meta-análisis directo ($n=3$, WMD: -0,64) (Serrano et al. 2015) y del meta-análisis en red ($n=4$, WMD: -0,78) (Escribano et al. 2016), y está además apoyada por revisiones sistemáticas previas ($n=6$, WMD: -1,04) (Gunsolley 2006). En cuanto al índice gingival de Löe y Silness, la clorhexidina a baja dosis no mostró diferencias con el placebo, mientras que el grupo de alta concentración de clorhexidina sí obtuvo mejores resultados para la reducción de la inflamación gingival ($n=4$, WMD: -0,185) (Serrano et al. 2015). Mejores resultados se han publicado por otros autores que mostraron unos resultados aún más favorables para la clorhexidina de alta dosis (Gunsolley 2006).

Aceites esenciales

Los colutorios que contienen aceites esenciales mostraron los mejores resultados a la hora de comparar su eficacia en la reducción de los niveles de placa frente a un placebo a través del meta-análisis en red tanto para las formulaciones con alcohol ($n=9$, WMD: -0,86), como para las que no incluyen alcohol ($n=1$, WMD: 0,86) (Escribano et al. 2016). La magnitud de dicha diferencia frente al placebo está en consonancia con la encontrada en nuestras revisiones previas y por otros autores

(Gunsolley 2006, Stoeken et al. 2007, Serrano et al. 2015) (n=25, WMD: -0,852; n=7, WMD: -0,830 y n=9, WMD: -0,827, respectivamente).

En referencia a los resultados para los colutorios con aceites esenciales, a través del meta-análisis directo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre éstos y el colutorio placebo para el índice gingival medio (n=8, WMD: -0,537). Estos resultados son similares a los encontrados por revisiones sistemáticas previas (Gunsolley 2006, Stoeken et al. 2007) que aportaron mejoras para el índice gingival medio de -0,83 y -0,32, respectivamente.

Como el desarrollo del meta-análisis en red permite comparaciones entre productos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la clorhexidina y los aceites esenciales formulados en colutorios para la reducción de los niveles de placa (Escribano et al. 2016). Estos resultados están en desacuerdo con la revisión sistemática directa de van Leeuwen y cols. ya que, aunque la magnitud de las diferencias entre productos eran pequeñas, la clorhexidina mostraba valores estadísticamente superiores en términos de reducción de placa que los aceites esenciales (n=5, WDM: -0,19) (van Leeuwen et al. 2011). Las diferencias entre ambas revisiones pueden ser debidas a que nuestro trabajo sólo incluyó ensayos clínicos de 6 meses o más de duración, mientras que la revisión de van Leeuwen y cols. incluyó estudios de 4 semanas o más, lo que claramente puede afectar a los resultados.

En cuanto a esta comparativa, es importante destacar que los colutorios con aceites esenciales cuentan con muchos más estudios de 6 meses o más de duración que los colutorios de clorhexidina. Esto puede ser debido a los efectos secundarios a medio y largo plazo de esta última, sobre todo los relacionados con las tinciones extrínsecas sobre la superficie dentaria, que parecen ser muy importantes a largo plazo, y pueden complicar la aceptación de este producto por parte del paciente. Y por supuesto, al diferente interés de la industria en financiar estudios con ambos agentes.

Respecto al resto de productos, debemos reseñar que a través del meta-análisis en red no se encontraron diferencias significativas para la reducción en el índice de placa

entre los colutorios con cloruro de cetilpiridinio a baja concentración, alexidina o delmopinol, cuando se compararon con el placebo (Escribano et al. 2016).

Cabe destacar que, para el delmopinol las revisiones previas, que utilizaron el método estadístico de meta-análisis directo, sí que encontraron diferencias significativas para la reducción del índice de placa, si bien fueron de pequeña magnitud, con respecto al colutorio placebo (Addy et al. 2007, Serrano et al. 2015) (n=8, WMD: -0,34 and n=3, WMD: -0,144, respectivamente).

Cloruro de cetilpiridinio

Para reducir la heterogeneidad del estudio de la eficacia del cloruro de cetilpiridinio, se agruparon los ensayos clínicos según la concentración de agente que presentaran en su formulación, ya fuera inferior a 0,7% o igual o superior. Como ya se ha mencionado, el grupo de productos con cloruro de cetilpiridinio a baja concentración no obtuvo ventajas frente al placebo para el índice de placa a través del meta-análisis en red (Escribano et al. 2016). Sin embargo, en la revisión sistemática previa, los dos grupos de cloruro de cetilpiridinio mostraron superioridad frente al placebo, tanto a alta concentración (n=7, WMD: -0,465), como a baja concentración, aunque con una ventaja de pequeña magnitud frente al placebo (n=3, WMD: -0,234) (Serrano et al., 2015). Otras revisiones sistemáticas, que han agrupado las distintas concentraciones de agente en un solo grupo, han encontrado resultados parecidos (n=3, WMD: -0,43) (Haps et al. 2008), pero la gran heterogeneidad y variabilidad de los resultados en los estudios individuales hacen sugerir a los autores que son necesarios más ensayos clínicos de más de 6 meses de duración para aumentar el nivel de evidencia de este producto (Gunsolley 2006).

Triclosán-copolímero

También este producto, al igual que formulado en dentífrico, cuando es formulado en colutorio mostró ser efectivo en la reducción del índice de placa frente al placebo, tanto por medio del meta-análisis directo (Serrano et al. 2015) como del meta-análisis en red (Escribano et al. 2016), con resultados similares (n=3, WMD: -0,676; n=3, WMD: -0,67, respectivamente).

La eficacia del triclosán-copolímero formulado en colutorio frente a la inflamación gingival la corroboran los meta-análisis directos del índice gingival de Löe y Silness (n=3, WMD: -0,272) y del índice de severidad gingival expresado en porcentaje (n=3, WMD: -21,141%) (Serrano et al. 2015). Estos colutorios también fueron evaluados por otros autores con resultados favorables cuando se utilizaron antes del cepillado (Angelillo et al. 2002), y en revisiones sistemáticas previas, que concluyeron que el triclosán-copolímero formulado en colutorio no parece ofrecer ventajas clínicas a la formulación en dentífrico (Paraskevas y van der Weijden 2006).

Cuando se comparó su eficacia para la reducción del índice de placa con la de otros productos formulados en colutorios, es importante destacar que el triclosán-copolímero no mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a los colutorios que contienen clorhexidina o aceites esenciales en su formulación (Escribano et al. 2016).

3. ¿Qué efecto tiene un colutorio de 0,05% clorhexidina y 0,05% de cloruro de cetilpiridinio en el índice de placa y gingivitis en pacientes en mantenimiento con un mala higiene oral?

La formulación de nuevos agentes antimicrobianos surge ante la necesidad de complementar la eficacia de las técnicas convencionales de higiene oral mecánica y tratar de prevenir las enfermedades periodontales dependientes del biofilm bacteriano, como son la gingivitis y la periodontitis. Si bien, en una primera fase de estudio del agente, éste tiene que probar su eficacia antibacteriana *in vitro*, son los ensayos clínicos aleatorizados de uso en casa los que determinan, finalmente, su aplicación clínica e inclinan, a los profesionales del sector, a recomendarlo o no a los pacientes.

La clorhexidina formulada en colutorio se ha considerado la referencia de los antisépticos orales desde hace más de dos décadas, debido a su superioridad en los

efectos clínicos y microbiológicos (Lang et al. 1988, Brex et al. 1990, Brex et al. 1992). Su eficacia antibacteriana parece ser dependiente de su dosis, y parece existir un umbral de 0,2% de concentración, por encima de la cuál no se esperan mayores beneficios (Jenkins et al. 1994, Smith et al. 1995, Ernst et al. 1998). La mayor limitación del uso de la clorhexidina son sus efectos secundarios, principalmente las tinciones extrínsecas, que parecen ser también dependientes de la dosis empleada, y se acentúan en concentraciones superiores a 0,1% (Smith et al. 1995). En un intento por reducir la aparición de dichos efectos secundarios, y permitir su uso prolongado en el tiempo, se ha planteado reducir la concentración de clorhexidina (por ejemplo, al 0,05%); y para contrarrestar su posible menor efecto antibacteriano, se ha sugerido añadir otro agente antiséptico, por ejemplo, el cloruro de cetilpiridinio. Como se ha demostrado, la mera presencia de uno o más agentes antisépticos en un producto de higiene oral no avala su eficacia, y las nuevas formulaciones deben ser evaluadas en ensayos clínicos aleatorizados (Herrera et al. 2003). En un primer ensayo clínico aleatorizado a corto plazo, un colutorio con clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio, ambos al 0,05% mostró tener un efecto inhibidor de placa y efecto antibacteriano en pacientes en mantenimiento periodontal (Santos et al. 2004). Como parte del presente trabajo, se planteó un ensayo clínico aleatorizado controlado para estudiar la eficacia de ese producto, en un estudio de mayor duración (Escribano et al. 2010).

En pacientes con periodontitis crónica moderada o avanzada (Armitage 1999) en fase de mantenimiento periodontal, con un mal control de placa (índice de placa de Turesky mayor de 1), el empleo durante tres meses de un colutorio de clorhexidina al 0,05%, y cloruro de cetilpiridinio al 0,05% mostró tener un impacto significativo en la reducción de los niveles de placa bacteriana y de sangrado al sondaje. Dicha mejoría de los parámetros clínicos surgió paralelamente a la reducción de los recuentos subgingivales de *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia*, y al descenso en los recuentos totales de bacterias en saliva (Escribano et al. 2010).

La magnitud de la mejoría en los niveles de placa para el producto test frente al placebo en este ensayo clínico fue de 0,92. Si se tiene en cuenta que se empleó el índice de placa de Turesky, que inicialmente era de 2,86 y de 2,87 en el grupo control y

test, respectivamente, y que cambió, a los tres meses a valores de 3,03 en el grupo control y 2,10 en el grupo test, dichas diferencias entre grupos no sólo fueron estadísticamente significativas sino además, clínicamente relevantes (Escribano et al. 2010). Dichos resultados están en consonancia con los obtenidos para los valores de placa por otros autores con formulaciones que contenían únicamente cloruro de cetilpiridinio al 0,07%, sin clorhexidina (Mankodi et al. 2005), o a concentraciones de 0,05% (Allen et al. 1998). Estos autores también encontraron mejorías significativas para el índice gingival, lo que no ocurrió en el presente ensayo clínico., Cuando se midió la inflamación gingival a través del índice de sangrado al sondaje, que parece ser un método más objetivo (Chaves et al. 1993, Barnett 1996), sí se encontraron dichas diferencias con el grupo placebo. Estos resultados, sin embargo, deben interpretarse con precaución, pues el grupo test mostró también en la visita inicial valores más altos de sangrado al sondaje que el grupo control.

Si bien no alcanzaron la significación estadística, probablemente por el número limitado de sujetos a estudio, el análisis de los efectos secundarios del uso del colutorio de clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio mostró diferencias entre grupos. La aparición de tinciones extrínsecas o de sensación de quemazón con el uso del colutorio test ocurrió en un 73,3% de los sujetos, y sólo en el 23,5% de los participantes que usaron el colutorio placebo. Dichos resultados están en consonancia con los obtenidos por un estudio en el que emplearon el mismo producto durante 2 semanas, dónde las tinciones fueron estadísticamente más frecuentes y de mayor intensidad en el grupo test frente al control negativo (Santos et al. 2004).

La aparición de tinciones extrínsecas tras el uso de productos de higiene oral con clorhexidina está bien documentada en la literatura (Van Strydonck et al. 2012, Eriksen et al. 1985, Ellingsen et al. 1982). La presencia de dichas tinciones parece estar relacionada con los niveles de placa, algo evidenciado tanto a nivel del paciente (Graziani et al. 2015) como de la localización (Zanatta et al. 2007), con la concentración de clorhexidina presente en la formulación del producto (Oltramari-Navarro et al. 2009) o incluso con el tipo de formulación (Supranoto et al. 2015). Parece, además, ser la causa principal de abandono de los estudios que analizan su eficacia (Lang et al.

1998). El presente estudio, de 3 meses de duración, no mostró tasas de abandono superiores en el grupo test que en el control y, aunque la aparición de tinciones fue superior en el grupo test, las diferencias con el grupo control no fueron significativas. Parece ser, por tanto, que los participantes de este estudio, aunque conscientes de las tinciones, las aceptaron adecuadamente. Si bien es cierto, la población a estudio eran pacientes con periodontitis crónica moderada o avanzada en fase de mantenimiento periodontal con mal control de placa, que acuden a sus citas de mantenimiento cada 3 ó 4 meses y en los que las tinciones fueron bien toleradas.

Queda por tanto, a juicio del clínico y del paciente, la elección del producto testado como coadyuvante a la higiene oral mecánica, ya que será dependiente de su tolerancia a estas tinciones que pueda usarlo en el intervalo de 3 meses, entre mantenimientos, de manera satisfactoria. Su eficacia clínica y microbiológica está avalada por nuestro ensayo clínico aleatorizado, aunque son necesarios más estudios a largo plazo (6 meses o más de duración) para que puedan convertir este producto en un producto avalado por la Asociación Dental Americana (ADA).

4. Factores asociados a la valoración de los agentes antisépticos

Selección de casos

Tras el análisis de la literatura científica disponible, y tras el intento de agrupar y conocer la eficacia real de los agentes antisépticos a través del meta-análisis en red, se hacen evidentes una serie de consideraciones sobre la selección de los casos en los que estudiar el efecto de estos agentes.

Como es sabido, el empleo de agentes antisépticos como complemento a la higiene oral mecánica se justifica en base al hecho de que muchos sujetos no consiguen niveles de higiene oral compatibles con la susceptibilidad que presentan a padecer enfermedades periodontales como la gingivitis y la periodontitis. Es por ello que pacientes con niveles altos de placa bacteriana o con alta susceptibilidad a las enfermedades periodontales serían los sujetos que más se beneficiarían del uso de

estos productos, pues su eficacia sobre los niveles de placa y gingivitis está corroborada por el presente trabajo (Serrano et al. 2015, Escribano et al. 2016).

Es por ello que, en el ensayo clínico aleatorizado también presentado en este trabajo, se seleccionaron pacientes susceptibles (habían padecido periodontitis crónica moderada o avanzada) y tenían, a pesar de cumplir con sus visitas de mantenimiento, un mal control de placa (índice de Turesky mayor de 1, aunque los niveles de la visita inicial fueron muy superiores, cercanos a 2,85). Éste sería un claro ejemplo para ilustrar cómo el empleo de agentes antisépticos coadyuvantes a la higiene oral mecánica pueden ayudar a la prevención secundaria de la periodontitis, reduciendo, tanto los parámetros clínicos como microbiológicos.

En las revisiones sistemáticas que forman parte del presente trabajo, se consideró como criterio de inclusión para los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados, que éstos estudiaran sujetos con gingivitis, es decir, sujetos con posibilidad de desarrollar periodontitis. En estos sujetos es en los que el control de los niveles de placa e inflamación gingival permiten tratar la gingivitis y, por tanto, a evitar la aparición (prevención primaria) o recurrencia (prevención secundaria) de la periodontitis. Estos serían los casos en los que estaría justificado el uso de un agente antiséptico como complemento a los procedimientos de higiene oral mecánica convencionales.

En pacientes con un adecuado control de placa a través de procedimientos mecánicos, se hace difícil encontrar la justificación de añadir un antiséptico a su higiene oral diaria. Si el nivel de control mecánico del biofilm es adecuado y compatible con salud y estabilidad periodontal, los beneficios de la utilización de un producto con agente antiséptico serían de pequeña magnitud y menor relevancia clínica.

A pesar de este hecho, son necesarios estudios a largo plazo para cuantificar la magnitud real del uso de estos productos en los pacientes susceptibles a las enfermedades periodontales con buena o muy buena higiene oral. Para encontrar diferencias entre grupos, debido a que los niveles de placa e inflamación gingival inicial

serían bajos, estos ensayos clínicos tendrían que tener una amplia población a estudio, lo que puede dificultar, además, el desarrollo de los mismos.

Efectos adversos

Ya se ha mencionado en el presente trabajo la importancia que tienen los efectos adversos del uso de estos productos en la aceptación por parte del paciente y su cumplimiento a largo plazo. Si bien todos estos productos cumplen una serie de requisitos para asegurar su seguridad, es la aparición de estos efectos adversos los que dificultan en ocasiones su utilización.

En la revisión sistemática incluida en el presente trabajo se extrajeron datos referentes a los efectos adversos de cada uno de los productos utilizados en los diferentes ensayos clínicos, pero no se pudo realizar un meta-análisis de los mismos por la gran heterogeneidad de los resultados. Sólo algunos autores hacían referencia a estos efectos adversos, y muy pocos recogían valores numéricos que permitieran una valoración estadística de los mismos.

Si bien las tinciones extrínsecas producidas por los productos formulados con clorhexidina fueron el efecto secundario más frecuentemente recogido por los ensayos clínicos (Charles et al. 2004, Hase et al. 1998, Hoffmann et al. 2001, Lang et al. 1982, Overholser et al. 1990, Sanz et al. 1994, Rathe et al. 2007, Yates et al. 1993) algunos estudios que emplean clorhexidina a baja dosis (0,05%) no encuentran diferencias en la aparición de dichas tinciones con el control (Rathe et al. 2007). También se registraron tinciones extrínsecas con el uso de otros agentes como el cloruro de cetilpiridinio (Cortelli et al. 2014, Costa et al. 2013, Van Leeuwen et al. 2015), delmopinol (Hase et al. 1998), alexidina (Spolsky y Forsythe 1977) o el fluoruro de estaño, en su formulación aislada (Beiswanger et al. 1995, Beiswanger et al. 1997, McClanahan et al. 1997, Perlich et al. 1995) y formulado de manera combinada con fluoruro de aminas (Paraskevas et al. 2004, Paraskevas et al. 2005, Hoffmann et al. 2001). La aparición de estas tinciones con el empleo de productos formulados con aceites esenciales no está tan clara, si bien la mayoría de los autores apunta que no

encuentran diferencias con el placebo (DePaola et al. 1989, Cortelli et al. 2014, Charles et al. 2004, Overholser et al. 1990), existen estudios que sí registran su aparición de manera estadísticamente significativa (Grossman et al. 1989).

Otros efectos adversos, tales como alteraciones en el gusto, adormecimiento de la lengua, sensación de quemazón, irritación o exfoliación de la mucosa, fueron también mencionados en los ensayos que evaluaron la clorhexidina (Charles et al. 2004), aceites esenciales (Cortelli et al. 2013), delmopinol (Claydon et al. 1996) o el fluoruro de estaño combinado con fluoruro de aminas (Mengel et al. 1996).

La aparición de cálculo supragingival también se registró de manera significativa tras el uso de productos con clorhexidina a alta dosis (0,2%-0,12%) en colutorio (Hase et al. 1998, Sanz et al. 1994), si bien algunos autores apuntan a que esto no ocurre si se emplea clorhexidina formulada en dentífrico a baja dosis (0,05%) (Rathe et al. 2007). También se registró la aparición de cálculo con el uso de delmopinol en colutorio (Hase et al. 1998).

Coste económico versus beneficio biológico

No hay que olvidar que, tras el uso de este tipo de productos de higiene oral con antisépticos es importante, al menos para el usuario, la relación que tienen su coste económico frente a su beneficio biológico.

Por ejemplo, si un producto con antiséptico lograra reducir el índice de placa bacteriana de manera que permitiera espaciar más las visitas de mantenimiento periodontal del paciente a la consulta dental, seguramente la aceptación de este producto aumentaría. Y si, además, redujera de manera tal la placa bacteriana que no fuera necesario complementar el cepillado dental con métodos mecánicos de higiene interproximal, su aceptación también se vería claramente beneficiada, pues facilitaría el cumplimiento diario del paciente. Respecto a esto último, algunas investigaciones han tratado de estudiar si el uso de un colutorio con antiséptico puede equipararse al del uso de métodos de higiene interproximal como los cepillos interdetales o la seda dental en términos de reducción del índice de placa y del índice gingival (Finkelstein et

al. 1990, Mythri et al. 2011), con resultados dispares y poco concluyentes. Si bien, parece que el empleo de los cepillos interdetales es fundamental para la reducción del biofilm interproximal en la prevención secundaria de la periodontitis, en el conjunto de la población general, la eficacia real de la seda dental, o de los palillos dentales, así como el uso de los irrigadores, es controvertido (Newton y Asimakopoulou 2015). Son necesarios más estudios a largo plazo que prueben la eficacia comparada real de ambas estrategias, mecánica y química, para el control del biofilm dental interproximal y, por tanto, puedan ayudar a la toma de decisiones a la hora de elegir un producto coadyuvante al cepillado dental.

5. Limitaciones del presente trabajo

A pesar de los resultados obtenidos y de la gran cantidad de meta-análisis directos y en red realizados para determinar la eficacia de cada uno de los productos a estudio en la reducción de los niveles de placa y gingivitis, el presente trabajo tiene algunas limitaciones.

Una de las más importantes deriva de la heterogeneidad significativa de la mayor parte de los meta-análisis realizados para el análisis de cada uno de los agentes a estudio, algo que ha sido mencionado en revisiones sistemáticas previas (Gunsolley 2006, Paraskevas y van der Weijden 2006). Las diferencias en la edad, el sexo, el proceso de selección, los índices evaluados, las instrucciones de higiene dadas a los participantes, los tratamientos dentales realizados durante los estudios, las instrucciones de uso de los productos así como los valores iniciales de los índices de placa y gingival utilizados, hace imposible controlar todos estos factores en la revisión (Serrano et al. 2015).

Otra gran limitación del presente trabajo es la presencia de numerosos sesgos en las investigaciones individuales analizadas. De acuerdo a la lista propuesta por el manual para revisores de Cochrane (Higgins et al. 2011) y el las guías CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) (Moher et al. 2012), se estudiaron parámetros como el

modo de generación de la secuencia de asignación de los grupos, el cegamiento del personal encargado de recoger los parámetros clínicos estudiados, el ocultamiento de la asignación, y la falta de datos en las variables respuesta.

Además, se evaluó la procedencia de la financiación para llevar a cabo el estudio, así como la independencia de los autores. Es relevante señalar que, de los 87 estudios incluidos en la revisión sistemática incluida en el presente trabajo (Serrano et al. 2105) se calificaron como “bajo riesgo de sesgo” 38 estudios para el punto “generación de la secuencia de asignación”, 16 estudios para el “ocultamiento de la asignación”, 53 estudios para el “ciego de los participantes”, y 29 estudios para “datos de variables respuesta incompletos”. Cuando se estudió la independencia de los autores firmantes de los estudios revisados, la mayoría de éstos se llevaron a cabo financiados por empresas privadas con intereses comerciales en los resultados, lo que se ponía de manifiesto de manera clara en los artículos (en 43 de ellos), o era evidente por la presencia de empleados de dichas compañías entre los autores del artículo (en 31 artículos). Si consideramos como de bajo riesgo de sesgo aquellos estudios llevados a cabo por autores y financiación independientes, de los 87 incluidos en la revisión, solo 4 fueron calificados de bajo riesgo de sesgo, 8 de riesgo incierto y 75 de alto riesgo de sesgo.

Son necesarios, por tanto, más ensayos clínicos aleatorizados independientes para que no exista conflicto de interés y pueda conocerse el efecto real de estos productos, sin sesgos que puedan hacer inclinar los resultados o las conclusiones a favor del producto testado. Sin embargo, también es cierto que es necesaria financiación para realizar estos estudios (que son muy costosos) y que el interés de la industria facilita su realización. Dado que existen sistemas de control importantes en la investigación científica (revisión por pares, registros, comités ético, etc.), el riesgo asociado a la falta de independencia podría enfocarse más hacia la falta de publicación de estudios con resultados negativos. Es un ejemplo representativo mostrar que sólo 5 de los 87 ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática no consiguieron demostrar superioridad del producto test frente al placebo.

Cabe hacerse entonces una pregunta: *¿están publicados todos los estudios realizados que muestran resultados desfavorables para el grupo test?* El control de este más que posible sesgo de publicación podría mejorarse si se registraran todos los ensayos clínicos previamente a su realización, no aceptándose los que no lo hicieran. Esto permitiría conocer también la otra cara de la moneda, los estudios con resultados negativos para el grupo test, y tener así un conocimiento veraz del efecto real de estos productos. Este sesgo supone una limitación importante para el presente trabajo y las revisiones sistemáticas que incluye.

Cuando se analizó la calidad de los diseños de los ensayos clínicos y el modo en que éstos recogen y publican los resultados, cabe destacar que sólo un artículo, de los 87 incluidos, registró el protocolo de su ensayo clínico, o aportó datos de su adherencia a las guías CONSORT. Escasos estudios recogieron datos sobre el cálculo del tamaño muestral, de la potencia estadística o de la calibración de sus examinadores, entre otros muchos parámetros de calidad de los estudios. Es por ello que se hace necesario que los futuros ensayos clínicos sigan las guías para reportar sugeridas por el CONSORT para poder estandarizar el protocolo y obtener así investigaciones de calidad, cuyos resultados ayuden a entender mejor la eficacia clínica de estos productos.

Surge del presente trabajo la cuestión, también muy relevante, de si seguirán los resultados del índice gingival la misma tendencia que los obtenidos en el presente meta-análisis en red para el índice de placa. Si bien es importante que un producto con agente antiséptico para complementar la higiene oral mejore los parámetros de placa bacteriana, no lo es menos que este hecho se traduzca en una mejoría de los parámetros de sangrado e inflamación.

6. Implicaciones para la práctica clínica

Del presente trabajo podemos concluir que el uso coadyuvante a la higiene oral mecánica de antisépticos orales ofrece ventajas en términos de control de la inflamación gingival y de los niveles de placa.

La selección de la formulación más adecuada de este antiséptico, bien en dentífrico o en colutorio, parece tener relevancia clínica, ya que los colutorios se han mostrado más efectivos que los dentífricos en términos de reducción de los niveles de placa y gingivitis. Si bien, los dentífricos ofrecen ventajas prácticas para su recomendación, pues son utilizados por la mayor parte de la población de forma simultánea al cepillado dental. Así, podríamos suponer que el uso de agentes antisépticos formulados en dentífricos podrían recomendarse a la población general, y reservar el uso de antisépticos en colutorios para los pacientes de alto riesgo, o para situaciones específicas en las que el cepillado convencional esté contraindicado o no pueda realizarse.

Aunque el número de productos analizados es alto, de los resultados del presente trabajo pueden extraerse recomendaciones específicas sobre la efectividad comparada de los distintos agentes. Respecto a los colutorios, los dos agentes más efectivos son la clorhexidina y los aceites esenciales. Para los dentífricos, también la clorhexidina y además, el triclosán-copolímero son los más efectivos en reducción del índice de placa. Resultados prometedores ofrece el triclosán-copolímero también en colutorio.

IX. CONCLUSIONES

- Los productos de higiene oral con agentes antisépticos, usados como complemento a la higiene mecánica convencional, han demostrado un beneficio clínico adicional en el control de los niveles de placa y gingivitis.
- El beneficio adicional del uso de productos de higiene oral con agentes antisépticos se cifra en 0,217 (diferencia media ponderada) en la reducción del índice gingival de Löe y Silness y en 0,475 para el índice de placa de Turesky.
- Los productos de higiene oral con agentes antisépticos más efectivos para el control de los niveles de placa son triclosán-copolímero y clorhexidina (en dentífricos), y aceites esenciales y clorhexidina (en colutorios).
- El uso de un colutorio con clorhexidina y cloruro de cetilpiridinio al 0,05% proporciona beneficios clínicos, a los 3 meses, en términos de reducción de los índices de placa y de sangrado al sondaje, y de parámetros microbiológicos (recuentos bacterianos totales en saliva, *F. nucleatum*, *P. intermedia*), al utilizarse de manera coadyuvante a los métodos mecánicos de higiene oral, en pacientes en mantenimiento periodontal con mal control de placa.

X. REFERENCIAS

- Addy M, Dummer PM, Griffiths G, Hicks R, Kingdon A y Shaw WC. (1986) Prevalence of plaque, gingivitis, and caries in 11-12 year old children in South Wales. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **14**, 115-118.
- Addy M, Greenman J, Renton-Harper P, Newcombe R y Doherty F. (1997) Studies on stannous fluoride toothpaste and gel (2). Effects on salivary bacterial counts and plaque regrowth in vivo. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 86-91.
- Addy M, Moran J y Newcombe RG. (2007) Meta-analyses of studies of 0.2% delmopinol mouth rinse as an adjunct to gingival health and plaque control measures. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 58-65.
- Addy M, Willis L y Moran J. (1983) Effect of toothpaste rinses compared with chlorhexidine on plaque formation during a 4-day period. *Journal of Clinical Periodontology* **10**, 89-99.
- Albandar JM. (2002) Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000* **29**, 177-206.
- Albandar JM, Buischi YA, Oliveira LB y Axelsson P. (1995) Lack of effect of oral hygiene training on periodontal disease progression over 3 years in adolescents. *Journal of Periodontology* **66**, 255-260.
- Albandar JM y Tinoco EM. (2000) Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontology 2000* **29**, 153-176.
- Allen DR, Davies RM, Bradshaw B, Ellwood R, Simone AJ, Robinson R, Mukerjee C, Petrone ME, Chaknis P, Volpe AR y Proskin HM. (1998) Efficacy of a mouthrinse containing 0.05% cetylpyridinium chloride for the control of plaque and gingivitis: a 6-month clinical study in adults. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* **19**, 20-26.
- Angelillo IF, Nobile CG y Pavia M. (2002) Evaluation of the effectiveness of a pre-brushing rinse in plaque removal: a meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 301-309.
- Armitage GC. (1999) International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. Papers. Oak Brook, Illinois, October 30-November 2, 1999. *Annals of Periodontology* **4**, 1-112.
- Axelsson P y Lindhe J. (1981) The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **8**, 281-294.
- Axelsson P, Nystrom B y Lindhe J. (2004) The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 749-757.

- Baehni PC y Takeuchi Y. (2003) Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases. *Oral Diseases* **9 Suppl 1**, 23-29.
- Bandyopadhyay D, Marlow NM, Fernandes JK y Leite RS. (2010) Periodontal disease progression and glycaemic control among Gullah African Americans with type-2 diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* **37**, 501-509.
- Barnett ML. (1996) Suitability of gingival indices for use in therapeutic trials. Is bleeding a sine qua non? *Journal of Clinical Periodontology* **23**, 582-586.
- Beals D, Ngo T, Feng Y, Cook D, Grau DG y Weber, D. A. (2000) Development and laboratory evaluation of a new toothbrush with a novel brush head design. *American Journal Dentistry* **13**, 5-14.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS y Offenbacher S. (1996) Periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of Periodontology* **67**, 1123-1137.
- Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM y Offenbacher S. (2001) Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* **21**, 1816-1822.
- Becker W, Becker BE y Berg LE. (1984a) Periodontal treatment without maintenance. A retrospective study in 44 patients. *Journal of Clinical Periodontology* **55**, 505-509.
- Becker W, Berg L y Becker BE. (1984b) The long term evaluation of periodontal treatment and maintenance in 95 patients. *Internationa Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* **4**, 54-71.
- Beiswanger BB, Doyle PM, Jackson R, Mallatt ME, Mau M, Bollmer BW, Crisanti MM, Guay CB, Lanzalaco AC y Lukacovic MF. (1995) The clinical effect of dentifrices containing stabilised stannous fluoride on plaque formation and gingivitis- a six-month study with ad libitum brushing *Journal of Clinical Dentistry* **6**, 46-53.
- Beiswanger BB, McClanahan SF, Bartizek RD, Lanzalaco AC, Bacca LA y White DJ. (1997) The comparative efficacy of stabilized stannous fluoride dentifrice, peroxide/baking soda dentifrice and essential oil mouthrinse for the prevention of gingivitis. *Journal of Clinical Dentistry* **8**, 46-53.
- Berchier CE, Slot DE, Haps S y Van der Weijden GA. (2008) The efficacy of dental floss in addition to a toothbrush on plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *International Journal of Dental Hygiene* **6**, 265-279.
- Bergstrom J. (1989) Cigarette smoking as a risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **17**, 245-247.
- Bergstrom J, Eliasson S y Preber H. (1991) Cigarette smoking and periodontal bone loss. *Journal of Periodontology* **62**, 242-246.
- Borrell LN y Papapanou PN. (2005) Analytical epidemiology of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 132-158.

- Brecx M, Netuschil L, Reichert B y Schreil G. (1990) Efficacy of Listerine, Meridol and chlorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis and plaque bacteria vitality. *Journal of Clinical Periodontology* **17**, 292-297.
- Brecx MC, Macdonald LL, Gelskey S y Cheang M. (1992) Efficacy of Listerine, Meridol and chlorhexidine mouthrinses as supplements to regular tooth-cleaning measures. *Journal of Clinical Periodontology* **19**, 202-207.
- Chapple IL, Genco R; working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. (2013) Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **40 Suppl 14**, S106-112.
- Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, Madianos P, Louropoulou A, Machte, E, Donos N, Greenwell H, Van Winkelhoff AJ, Eren Kuru B, Arweiler N, Teughels W, Aimetti M, Molina A, Montero E y Graziani F. (2015) Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* **42 Suppl 16**, S71-76.
- Charles CH, Mostler KM, Bartels LL y Mankodi SM. (2004) Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of a chlorhexidine and an essential oil mouthrinse: 6-month clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 878-884.
- Chaves ES, Wood RC, Jones AA, Newbold DA, Manwell MA y Kornman KS. (1993) Relationship of "bleeding on probing" and "gingival index bleeding" as clinical parameters of gingival inflammation. *Journal of Clinical Periodontology* **20**, 139-143.
- Claydon N, Hunter L, Moran J, Wade WG, Kelty E, Mover R y Addy M. (1996) A 6-month home-usage trial of 0.1% and 0.2% delmopinol mouthwashes (I). Effects on plaque, gingivitis, supragingival calculus and tooth staining. *Journal of Clinical Periodontology* **23**, 220-228.
- Cortelli SC, Cortelli JR, Shang H, Costa R y Charles CA. (2014) Gingival health benefits of essential-oil and cetylpyridinium chloride mouth-rinses: A 6-month randomized clinical study. *American Journal Dentistry*, 119-126.
- Cortelli SC, Cortelli JR, Shang H, McGuire JA y Charles CA. (2013) Long-term management of plaque and gingivitis using an alcohol-free essential oil containing mouthrinse: a 6-month randomized clinical trial. *American Journal of Dentistry* **26**, 149-155.
- Costa X, Laguna E, Herrera D, Serrano J, Alonso B y Sanz M. (2013) Efficacy of a new mouth rinse formulation based on 0.07% cetylpyridinium chloride in the control of plaque and gingivitis: a 6-month randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* **40**, 1007-1015.
- Council on Dental Therapeutics. (1986) Guidelines for acceptance of chemotherapeutic products for the control of supragingival dental plaque and gingivitis. *Journal of the American Dental Association* **112**, 529-532.

- Creeth JE, Abraham PJ, Barlow JA y Cummins D. (1993) Oral delivery and clearance of antiplaque agents from Triclosan-containing dentifrices. *International Dental Journal* **43**, 387-397.
- D'Arcangelo C y Varvara G. (1998) [A comparative in-vitro study of the bactericidal efficacy of sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate plus cetrimide on root canal anaerobic bacterial flora]. *Minerva Stomatologica* **47**, 381-386.
- Davies RM, Ellwood RP y Davies GM. (2004) The effectiveness of a toothpaste containing triclosan and polyvinyl-methyl ether maleic acid copolymer in improving plaque control and gingival health: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 1029-1033.
- DePaola LG, Overholser CD, Meiller TF, Minah GE y Niehaus C. (1989) Chemotherapeutic inhibition of supragingival dental plaque and gingivitis development. *Journal of Clinical Periodontology* **16**, 311-315.
- DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF y Russell CM. (1993) Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *British Medical Journal* **306**, 688-691.
- Drisko CL. (2013) Periodontal self-care: evidence-based support. *Periodontology 2000* **62**, 243-255.
- Dye BA. (2012) Global periodontal disease epidemiology. *Periodontology 2000* **58**, 10-25.
- Ebersole JL, Dawson DR, Morford LA, Peyyala R, Miller CS y Gonzalez OA. (2013) Periodontal disease immunology: 'double indemnity' in protecting the host. *Periodontology 2000* **62**, 163-202.
- Ellingsen JE, Rolla G y Eriksen HM. (1982) Extrinsic dental stain caused by chlorhexidine and other denaturing agents. *Journal of Clinical Periodontology* **9**, 317-322.
- Elworthy AJ, Edgar R, Moran J, Addy M, Mover R, Kelty E y Wade WG. (1995) A 6-month home-usage trial of 0.1% and 0.2% delmopinol mouthwashes (II). Effects on the plaque microflora. *Journal of Clinical Periodontology* **22**, 527-532.
- Eriksen HM, Nordbo H, Kantanen H y Ellingsen JE. (1985) Chemical plaque control and extrinsic tooth discoloration. A review of possible mechanisms. *Journal of Clinical Periodontology* **12**, 345-350.
- Ernst CP, Prockl K y Willershausen B. (1998) The effectiveness and side effects of 0.1% and 0.2% chlorhexidine mouthrinses: a clinical study. *Quintessence International* **29**, 443-448.
- Escribano M, Figuero E, Martín C, Tobías A, Serrano J, Roldán S, Herrera D. Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: a systematic review and network meta-analyses of plaque index. *Journal of Clinical Periodontology* 2016 (enviado para publicación).
- Escribano M, Herrera D, Morante S, Teughels W, Quirynen M y Sanz M. (2010) Efficacy of a low-concentration chlorhexidine mouth rinse in non-compliant

- periodontitis patients attending a supportive periodontal care programme: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology* **37**, 266-275.
- FDI Commission. (2002) Mouthrinses and periodontal disease. *International Dental Journal* **52**, 346-352.
- Finkelstein P, Yost KG y Grossman E. (1990) Mechanical devices versus antimicrobial rinses in plaque and gingivitis reduction. *Clinical Preventive Dentistry* **12**, 8-11.
- Genco RJ y Borgnakke WS. (2013) Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000* **62**, 59-94.
- Goldenheim PD. (1993) In vitro efficacy of povidone-iodine solution and cream against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Postgrad Med J* **69 Suppl 3**, S62-65.
- Graziani F, Gabriele M, D'Aiuto F, Suvan J, Tonelli M y Cej S. (2015) Dental plaque, gingival inflammation and tooth -discolouration with different commercial - formulations of 0.2% chlorhexidine rinse: a double-blind randomised controlled clinical trial. *Oral Health & Preventive Dentistry* **13**, 101-111.
- Greenstein G. (2002) Full-mouth therapy versus individual quadrant root planning: a critical commentary. *Journal of Periodontology* **73**, 797-812.
- Greenstein G. (2004) Efficacy of full-mouth disinfection vs quadrant root planing. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* **25**, 380-386, 388.
- Grossi SG, Genco R., Machtei EE, Ho A, Koch GG, Dunford RG, Zambon JJ y Hausmann E. (1995) Assessment of risk for periodontal disease II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of Periodontology* **66**, 23-29.
- Grossman E, Meckel AH, Isaacs RL, Ferretti GA, Sturzenberger OP, Bollmer BW, Moore DJ, Lijana RC y Manhart MD. (1989) A clinical comparison of antibacterial mouthrinses: effects of chlorhexidine, phenolics, and sanguinarine on dental plaque and gingivitis. *Journal of Periodontology* **60**, 435-440.
- Gunsolley JC. (2006) A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *Journal of the American Dental Association* **137**, 1649-1657.
- Haps S, Slot DE, Berchier CE y van der Weijden GA. (2008) The effect of cetylpyridinium chloride-containing mouth rinses as adjuncts to toothbrushing on plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *International Journal of Dental Hygiene* **6**, 290-303.
- Harrap GJ. (1974) Assessment of the effect of dentifrices on the growth of dental plaque. *Journal of Clinical Periodontology* **1**, 166-174.
- Hase JC, Attstrom R, Edwardsson S, Keltj E y Kisch J. (1998) 6-month use of 0.2% delmopinol hydrochloride in comparison with 0.2% chlorhexidine digluconate and placebo. (I). Effect on plaque formation and gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 746-753.
- Herrera D, Roldan S, Santacruz I, Santos S, Masdevall M & Sanz M. (2003) Differences in antimicrobial activity of four commercial 0.12% chlorhexidine mouthrinse

- formulations: An in vitro contact test and salivary bacterial counts study. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 307-314.
- Higgins J, Altman D y Sterne J. (2011) Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, (eds.) J. Higgins & S. Green. The Cochrane Collaboration.
- Hioe, K. P. & van der Weijden, G. A. (2005) The effectiveness of self-performed mechanical plaque control with triclosan containing dentifrices. *International Journal of Dental Hygiene* **3**, 192-204.
- Hoffmann T, Bruhn G, Richter S, Netuschil L y Brex MC. (2001) Clinical controlled study on plaque and gingivitis reduction under long-term use of low-dose chlorhexidine solutions in a population exhibiting good oral hygiene. *Clinical Oral Investigations* **5**, 89-95.
- Hugoson A y Norderyd O. (2008) Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 338-345.
- Jenkins S, Addy M y Newcombe RG. (1994) Dose response of chlorhexidine against plaque and comparison with triclosan. *Journal of Clinical Periodontology* **21**, 250-255.
- Kamma JJ y Baehni PC. (2003) Five-year maintenance follow-up of early-onset periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 562-572.
- Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ y Marcenes W. (2014) Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research* **93**, 1045-1053.
- Kinane DF, Attstrom R. European Workshop in Periodontology group B. (2005) Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology* **32 Suppl 6**, 130-131.
- Koch GG y Paquette DW. (1997) Design principles and statistical considerations in periodontal clinical trials. *Annals of Periodontology* **2**, 42-63.
- Kornman KS, Page RC y Tonetti MS. (1997) The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000* **14**, 33-53.
- Lang NP, Catalanotto FA, Knopfli RU y Antczak AA. (1988) Quality-specific taste impairment following the application of chlorhexidine digluconate mouthrinses. *Journal of Clinical Periodontology* **15**, 43-48.
- Lang NP, Hase JC, Grassi M, Hammerle CH, Weigel C, Kelty E y Frutig F. (1998) Plaque formation and gingivitis after supervised mouthrinsing with 0.2% delmopinol hydrochloride, 0.2% chlorhexidine digluconate and placebo for 6 months. *Oral Diseases* **4**, 105-113.
- Lang NP, Hotz P, Graf H, Geering AH, Saxer UP, Sturzenberger OP y Meckel AH. (1982) Effects of supervised chlorhexidine mouthrinses in children. A longitudinal clinical trial. *Journal of Periodontal Research* **17**, 101-111.

- Lang WP, Ronis DL y Farghaly MM. (1995) Preventive behaviors as correlates of periodontal health status. *Journal of Public Health Dentistry* **55**, 10-17.
- Lavstedt S, Modeer T y Welander E. (1982) Plaque and gingivitis in a group of Swedish schoolchildren with special reference to toothbrushing habits. *Acta Odontologica Scandinavica* **40**, 307-311.
- Li Y, Lee S, Hujoel P, Su M, Zhang W, Kim J, Zhang YP y DeVizio W. (2010) Prevalence and severity of gingivitis in American adults. *American Journal of Dentistry* **23**, 9-13.
- Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS. y Haffajee AD. (1984) Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 448-458.
- Löe H. (1965) Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology* **36**, 177-187.
- Löe H y Schiott CR. (1970) The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *Journal of Periodontal Research* **5**, 79-83.
- Löe H, Theilade E y Jensen SB. (1965) Experimental Gingivitis in Man. *Journal of Periodontology* **36**, 177-187.
- Loesche WJ. (1994) Periodontal disease as a risk factor for heart disease. *Compendium* **15**, 976-978.
- MacGregor IDM, Balding JW y Regis D. (1998) Flossing behaviour in English adolescents. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 291-296.
- Mankodi S, Bauroth K, Witt JJ, Bsoul S, He T, Gibb R, Dunavent J y Hamilton A. (2005) A 6-month clinical trial to study the effects of a cetylpyridinium chloride mouthrinse on gingivitis and plaque. *American Journal of Dentistry* **18 Spec No**, 9a-14a.
- McClanahan SF, Beiswanger BB, Bartizek RD, Lanzalaco AC, Bacca L y White DJ. (1997) A comparison of stabilized stannous fluoride dentifrice and triclosan/copolymer dentifrice for efficacy in the reduction of gingivitis and gingival bleeding: six-month clinical results. *Journal of Clinical Dentistry* **8**, 39-45.
- McGrath C y Bedi R. (2001a) Can dental attendance improve quality of life? *British Dental Journal* **190**, 262-265.
- McGrath C y Bedi R. (2001b) An evaluation of a new measure of oral health related quality of life. *Community Dental Health* **18**, 138-143.
- McGrath C y Bedi R. (2004) A national study of the importance of oral health to life quality to inform scales of oral health related quality of life. *Qual Life Res* **13**, 813-818.
- Mengel R, Wissing E, Schmitz-Habben A y Flores-de-Jacoby L. (1996) Comparative study of plaque and gingivitis prevention by AmF/SnF₂ and NaF. A clinical and microbiological 9-month study. *Journal of Clinical Periodontology* **23**, 372-378.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG y Consort (2012) CONSORT 2010 explanation and

- elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery* **10**, 28-55.
- Mythri H, Ananda SR, Prashant GM, Subba Reddy VV y Chandu GN. (2011) The efficacy of antiseptic mouth rinses in comparison with dental floss in controlling interproximal gingivitis. *J Int Soc Prev Community Dent* **1**, 31-35.
- Needleman I, McGrath C, Floyd P y Biddle A. (2004) Impact of oral health on the life quality of periodontal patients. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 454-457.
- Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ y Knowler WC. (1990) Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* **13**, 836-840.
- Newton JT y Asimakopoulou K. (2015) Managing oral hygiene as a risk factor for periodontal disease: a systematic review of psychological approaches to behaviour change for improved plaque control in periodontal management. *Journal of Clinical Periodontology* **42 Suppl 16**, S36-46.
- Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R y Beck J. (1996) Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology* **67**, 1103-1113.
- Oltramari-Navarro PV, Titarelli JM, Marsicano JA, Henriques JF, Janson G, Lauris JR y Buzalaf MA. (2009) Effectiveness of 0.50% and 0.75% chlorhexidine dentifrices in orthodontic patients: a double-blind and randomized controlled trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* **136**, 651-656.
- Overholser CD, Meiller TF, DePaola LG, Minah GE y Niehaus C. (1990) Comparative effects of 2 chemotherapeutic mouthrinses on the development of supragingival dental plaque and gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* **17**, 575-579.
- Page RC. (2002) The etiology and pathogenesis of periodontitis. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* **23**, 11-14.
- Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ y Kornman KS. (1997) Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000* **14**, 216-248.
- Page RC y Schroeder HE. (1976) Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* **34**, 235-249.
- Paraskevas S, Danser MM, Timmerman MF, Van der Velden U y Van der Weijden GA. (2004) Effect of a combination of amine/stannous fluoride dentifrice and mouthrinse in periodontal maintenance patients. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 177-183.
- Paraskevas S y van der Weijden GA. (2006) A review of the effects of stannous fluoride on gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* **33**, 1-13.
- Paraskevas S, Versteeg PA, Timmerman MF, Van der Velden U y van der Weijden GA. (2005) The effect of a dentifrice and mouth rinse combination containing amine

- fluoride/stannous fluoride on plaque and gingivitis: a 6-month field study. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 757-764.
- Perlich MA, Bacca LA, Bollmer BW y Lanzalaco AC. (1995) The clinical effect of a stabilized stannous fluoride dentifrice on plaque formation, gingivitis and gingival bleeding: a six-month study. *Journal of Clinical Dentistry* **6**, 54-58.
- Persson GR y Persson RE. (2008) Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 362-379.
- Petersen PE y Ogawa H. (2012) The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontology 2000* **60**, 15-39.
- Quirynen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W y Eyssen H. (1995) Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *Journal of Dental Research* **74**, 1459-1467.
- Rathe F, Auschill TM, Sculean A, Gaudszuhn C y Arweiler NB. (2007) The plaque and gingivitis reducing effect of a chlorhexidine and aluminium lactate containing dentifrice (Lacalut aktiv) over a period of 6 months. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 646-651.
- Roberts WR y Addy M. (1981) Comparison of the in vivo and in vitro antibacterial properties of antiseptic mouthrinses containing chlorhexidine, alexidine, cetyl pyridinium chloride and hexetidine. Relevance to mode of action. *Journal of Clinical Periodontology* **8**, 295-310.
- Rosema N, Slot DE, van Palenstein Helderman W, Wiggelinkhuizen L y Van der Weijden G. (2014) The efficacy of powered toothbrushes following a brushing exercise: a systematic review. *International Journal of Dental Hygiene*.
- Rosling B, Nyman S, Lindhe J y Jern B. (1976) The healing potential of the periodontal tissues following different techniques of periodontal surgery in plaque-free dentitions. A 2-year clinical study. *Journal of Clinical Periodontology* **3**, 233-250.
- Rugg-Gunn AJ y Macgregor ID. (1978) A survey of toothbrushing behaviour in children and young adults. *Journal of Periodontal Research* **13**, 382-389.
- Salvi GE, Carollo-Bittel B y Lang NP. (2008) Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 398-409.
- Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S y Beck JD. (1997) Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000* **14**, 173-201.
- Salzer S, Slot DE, Van der Weijden FA y Dorfer CE. (2015) Efficacy of inter-dental mechanical plaque control in managing gingivitis--a meta-review. *Journal of Clinical Periodontology* **42 Suppl 16**, S92-105.
- Sanchez MC, Llama-Palacios A, Marin MJ, Figuero E, Leon R, Blanc V, Herrera D y Sanz M. (2013) Validation of ATP bioluminescence as a tool to assess antimicrobial

- effects of mouthrinses in an in vitro subgingival-biofilm model. *Medicina oral, Patologia oral y Cirugia Bucal* **18**, e86-92.
- Santos S, Herrera D, Lopez E, O'Connor A, Gonzalez I y Sanz M. (2004) A randomized clinical trial on the short-term clinical and microbiological effects of the adjunctive use of a 0.05% chlorhexidine mouth rinse for patients in supportive periodontal care. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 45-51.
- Sanz M, Kornman K; working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. (2013a) Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **40 Suppl 14**, S164-169.
- Sanz, M, Serrano J, Iniesta M, Santa-Cruz I y Herrera D. (2013b) Antiplaque and antigingivitis toothpastes. *Monographs in Oral Science* **23**, 27-44.
- Sanz M, Vallcorba N, Fabregues S, Muller I y Herkstroter F. (1994) The effect of a dentifrice containing chlorhexidine and zinc on plaque, gingivitis, calculus and tooth staining. *Journal of Clinical Periodontology* **21**, 431-437.
- Serrano J, Escribano M, Roldan S, Martin C y Herrera D. (2015) Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **42 Suppl 16**, S106-138.
- Smith RG, Moran J, Addy M, Doherty F y Newcombe RG. (1995) Comparative staining in vitro and plaque inhibition properties in vivo of 0.12% and 0.2% chlorhexidine mouthrinses. *Journal of Clinical Periodontology* **22**, 613-617.
- Socransky SS y Haffajee AD. (1992) The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of Periodontology* **63**, 322-331.
- Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM y Lindhe J. (1984) New concepts of destructive periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 21-32.
- Spolsky VW y Forsythe AB. (1977) Effects of alexidine.2HCL mouthwash on plaque and gingivitis after six months. *Journal of Dental Research* **56**, 1349-1358.
- Steele JG, Sanders AE, Slade GD, Allen PF, Lahti S, Nuttall N y Spencer AJ. (2004) How do age and tooth loss affect oral health impacts and quality of life? A study comparing two national samples. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **32**, 107-114.
- Stewart JE, Strack S y Graves P. (1997) Development of oral hygiene self-efficacy and outcome expectancy questionnaires. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* **25**, 337-342.
- Stoeken JE, Paraskevas S y van der Weijden GA. (2007) The long-term effect of a mouthrinse containing essential oils on dental plaque and gingivitis: a systematic review. *Journal of Periodontology* **78**, 1218-1228.
- Supranoto SC, Slot DE, Addy M y Van der Weijden GA. (2015) The effect of chlorhexidine dentifrice or gel versus chlorhexidine mouthwash on plaque, gingivitis, bleeding and tooth discoloration: a systematic review. *International Journal of Dental Hygiene* **13**, 83-92.

- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC y Pettitt DJ. (1998) Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *Journal of Periodontology* **69**, 76-83.
- Tomar SL y Asma S. (2000) Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Periodontology* **71**, 743-751.
- Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S y Sanz M. (2015) Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *Journal of Clinical Periodontology* **42 Suppl 16**, S1-4.
- Tonetti MS Van Dyke TE; working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. (2013) Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **40 Suppl 14**, S24-29.
- Trombelli L, Scapoli C, Calura G y Tatakis DN. (2006) Time as a factor in the identification of subjects with different susceptibility to plaque-induced gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* **33**, 324-328.
- van der Weijden F y Slot DE. (2011) Oral hygiene in the prevention of periodontal diseases: the evidence. *Periodontology 2000* **55**, 104-123.
- Van der Weijden FA y Slot DE. (2015) Efficacy of homecare regimens for mechanical plaque removal in managing gingivitis a meta review. *Journal of Clinical Periodontology* **42 Suppl 16**, S77-91.
- van der Weijden GA y Hioe KP. (2005) A systematic review of the effectiveness of self-performed mechanical plaque removal in adults with gingivitis using a manual toothbrush. *Journal of Clinical Periodontology* **32 Suppl 6**, 214-228.
- Van Leeuwen M, Rosema N, Versteeg P, Slot D, Van Winkelhoff A y Van der Weijden G. (2015) Long-term efficacy of a 0.07% cetylpyridinium chloride mouth rinse in relation to plaque and gingivitis: a 6-month randomized, vehicle-controlled clinical trial. *International Journal of Dental Hygiene* **13**, 93-103
- van Leeuwen MP, Slot DE y van der Weijden GA. (2011) Essential oils compared to chlorhexidine with respect to plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *Journal of Periodontology* **82**, 174-194.
- Van Strydonck DA, Slot DE, Van der Velden U y Van der Weijden F. (2012) Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology* **39**, 1042-1055.
- Wennstrom JL. (1988) Mouthrinses in "experimental gingivitis" studies. *Journal of Clinical Periodontology* **15**, 511-516.
- Wimmer G y Pihlstrom BL. (2008) A critical assessment of adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 380-397.

- World Medical Association. (2013) Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* **310**, 2191-2194.
- Yates R, Jenkins S, Newcombe RG, Wade WG, Moran J y Addy M. (1993) A 6-month home usage trial of a 1% chlorhexidine toothpaste (1). Effects on plaque, gingivitis, calculus and toothstaining. *Journal of Clinical Periodontology* **20**, 130-138.
- Zanatta FB, Antoniazzi RP y Rosing CK. (2007) The effect of 0.12% chlorhexidine gluconate rinsing on previously plaque-free and plaque-covered surfaces: a randomized, controlled clinical trial. *Journal of Periodontology* **78**, 2127-2134.



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID